

**ZMIANY W UKŁADZIE KRAŻENIA
U CHORYCH Z TOCZNIEM
RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM
– WPŁYW LECZENIA STATYNAMI**

Klinika Chorób Serca i Naczyń
Instytut Kardiologii
Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Piotr Podolec
Dyrektor Instytutu Kardiologii: Prof. dr hab. med. Jerzy Sadowski

ROZPRAWY HABILITACYJNE UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

WOJCIECH PŁAZAK

ZMIANY W UKŁADZIE KRAŻENIA
U CHORYCH Z TOCZNIEM
RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM
– WPŁYW LECZENIA STATYNAMI



WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Publikacja dofinansowana przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

PROJEKT OKŁADKI

Dorota Heliasz

REDAKTOR

Dorota Węsierska

KOREKTOR

Katarzyna Jagieła

SKŁAD I ŁAMANIE

Wojciech Wojewoda

© Copyright by Wojciech Płazak & Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydanie I, Kraków 2012

All rights reserved



www.wuj.pl

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Redakcja: ul. Michałowskiego 9/2, 31-126 Kraków

tel. 12-631-18-81, tel./fax 12-631-18-83

Dystrybucja: tel. 12-631-01-97, tel./fax 12-631-01-98

tel. kom. 506-006-674, e-mail: sprzedaz@wuj.pl

Konto: PEKAO SA, nr 80 1240 4722 1111 0000 4856 3325

*Panu Profesorowi Piotrowi Podolcowi
bardzo dziękuję za wprowadzenie w świat kardiologii,
życzliwość, zachętę do zdobywania wiedzy kardiologicznej
i wsparcie w przygotowaniu niniejszej pracy.*

*Panu Profesorowi Jackowi Musiałowi
jestem wdzięczny za nieocenioną pomoc merytoryczną
i organizacyjną w jej realizacji.*

Niniejszą rozprawę habilitacyjną przygotowano za zgodą wszystkich współautorów, opierając się na cyklu monotematycznych publikacji:

1. Płazak W., Kopeć G., Tomkiewicz-Pająk L., Rubiś P., Dziedzic H., Suchoń E., Kostkiewicz M., Olszowska M., Musiał J., Podolec P.: Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiologica* 2011; 66: 159–165.
2. Płazak W., Gryga K., Sznajd J., Pasowicz M., Musiał J., Podolec P.: Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus: detection and clinical relevance. *Kardiologia Polska* 2011; 69: 1129–1136.
3. Płazak W., Gryga K., Milewski M., Podolec M., Kostkiewicz M., Podolec P., Musiał J.: Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 936–944.
4. Płazak W., Pasowicz M., Kostkiewicz M., Podolec J., Tomkiewicz-Pająk L., Musiał J., Podolec P.: Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients. *Inflammation Research* 2011; 60: 973–980.
5. Płazak W., Gryga K., Dziedzic H., Tomkiewicz-Pająk L., Konieczńska M., Podolec P., Musiał J.: Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Research and Therapy* 2011; 13: R117.

Spis treści

Wykaz ważniejszych stosowanych skrótów	11
Wprowadzenie. Uzasadnienie podjęcia badań.....	13
Cele pracy	17
Publikacje.....	19
1. Płazak W. (...): <i>Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study</i>	21
2. Płazak W. (...): <i>Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus: detection and clinical relevance</i>	28
3. Płazak W. (...): <i>Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus</i>	35
4. Płazak W. (...): <i>Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients</i>	44
5. Płazak W. (...): <i>Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study</i>	52
Materiał i metodyka – podsumowanie.....	61
Wyniki – podsumowanie	65
Dyskusja.....	69
Wnioski.....	79
Streszczenie	81
Summary.....	85
Piśmiennictwo.....	89
Oświadczenia współautorów	97

Wykaz ważniejszych stosowanych skrótów

aCL	– przeciwciała antykardiolipinowe (<i>anti-cardiolipin antibodies</i>)
ANA	– przeciwciała przeciwjądrowe (<i>anti-nuclear antibodies</i>)
antyβ2GPI	– przeciwciała przeciw β2-glikoproteinie I (<i>anti-β2-glycoprotein I</i>)
aPL	– przeciwciała antyfosfolipidowe (<i>anti-phospholipid antibodies</i>)
C3c, C4	– składowe układu dopełniacza (<i>complement system components</i>)
CCS	– Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CRP	– białko C-reaktywne (<i>C-reactive protein</i>)
DPM	– zapalenie skórno-wielomięśniowe (<i>dermato-polymyositis</i>)
EKG	– elektrokardiogram (<i>electrocardiogram</i>)
LA	– antykoagulant toczniowy (<i>lupus anticoagulant</i>)
MSCT	– wielorzędowa tomografia komputerowa (<i>multislice computerized tomography</i>)
RA	– reumatoidalne zapalenie stawów (<i>rheumatoid arthritis</i>)
RVSP	– ciśnienie skurczowe w prawej komorze (<i>right ventricle systolic pressure</i>)
SLE	– toczeń rumieniowaty układowy (<i>systemic lupus erythematosus</i>)
SLEDAI	– wskaźnik aktywności tocznia (<i>SLE disease activity index</i>)
SPECT	– tomografia komputerowa emisyjna pojedynczych fotonów (scyntygrafia perfuzyjna, <i>single photon emission computerized tomography</i>)
SSc	– twardzina układowa (<i>systemic sclerosis</i>)
TDE	– tkankowa echokardiografia dopplerowska (<i>tissue doppler echocardiography</i>)

Wprowadzenie. Uzasadnienie podjęcia badań

Definicja chorób układowych tkanki łącznej

Choroby układowe tkanki łącznej zostały wyodrębnione w 1941 roku jako zaburzenia ogólnoustrojowe o dużej różnorodności objawów klinicznych, których wspólną cechą w obrazie histopatologicznym jest martwica włóknikowa tkanki łącznej [1]. Obecnie do grupy tej zalicza się przede wszystkim toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE), twardzinę układową (*systemic sclerosis* – SSc), zapalenie skórno-mięśniowe (*dermato-polymyositis* – DPM), reumatoidalne zapalenie stawów (*rheumatoid arthritis* – RA) oraz układowe zapalenia naczyń [2].

Patogeneza, manifestacje kliniczne, rozpoznanie i częstość występowania SLE

SLE jest przewlekłą chorobą zapalną, w której dochodzi do utraty tolerancji na własne antygeny. Prowadzi to do powstania reakcji zapalnych typu komórkowego i humoralnego powodujących uszkodzenia różnych narządów [3]. Obraz kliniczny SLE jest zatem następstwem przewlekłego zapalenia obejmującego zarówno tkanki, narządy, jak i naczynia krwionośne. Charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji, zmiennym przebiegiem i różnorodną manifestacją kliniczną. W kohorcie Toronto obejmującej 750 chorych [4] najczęściej obserwowano zmiany skórne (78% chorych), objawy ogólne (zmniejszona tolerancja wysiłku, gorączka, spadek masy ciała – 77%), objawy zajęcia nerek (74%), zapalenia stawów (63%), zapalenia naczyń (56%) i objawy neurologiczne (53%). Ze względu na różnorodność manifestacji klinicznych ustalenie rozpoznania może być trudne. Opiera się na kryteriach Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego [5, 6]. W zależności od populacji częstość występowania SLE ocenia się na kilkanaście do kilkudziesięciu osób na 100 000, a rocznie odnotowuje się 1,8–7,6 nowych przypadków na 100 000. U kobiet w wieku rozrodczym choroba ta występuje dziesięciokrotnie częściej niż u mężczyzn. Jej następstwem może być upośledzenie sprawności psychicznej lub fizycznej, niewydolność narządowa, a nawet zgon. Umieralność w tej grupie chorych jest obecnie pięciokrotnie większa niż w populacji ogólnej.

Wpływ zmian w układzie krążenia na rokowanie u chorych z SLE

W 1976 roku Urowitz i wsp. [7] zaobserwowali, że częstą przyczyną śmierci pacjentów chorujących na SLE dłużej niż rok był zawał serca, a nie bezpośrednie następstwa procesu autoimmunologicznego. Badania przeprowadzone od tego czasu wykazały, że jednym z ważniejszych czynników prognostycznych u chorych na SLE jest zajęcie serca spowodowane szybkim rozwojem zmian miażdżycowych oraz zakrzepami i zatorami tętnic wieńcowych. Wprowadzenie steroidoterapii przyczyniło się do znacznego zmniejszenia częstości występowania istotnych hemodynamicznie zmian morfologicz-

nych na wsierdziu, przede wszystkim płatków zastawkowych. Poważnym problemem pozostaje jednak wysokie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, którego podłożem jest miażdżycy. Należy pamiętać, że kortykosteroidy, leki standardowo stosowane u chorych na SLE, powodują – zarówno w sercu zdrowym, jak i w przebiegu tocznia – zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w obrębie serca, przerost mięśnia sercowego oraz przyczyniają się do nasilenia progresji miażdżycy [8]. W niektórych badaniach odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (najczęściej z powodu zawału serca) u chorych na SLE wynosił 40% [9, 10]. Ryzyko zawału serca u kobiet w wieku 35–45 lat chorujących na SLE jest 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej [11]. W większości przypadków SLE miażdżycy rozwija się bezobjawowo, a zawał serca może być jej pierwszą manifestacją [11].

Współczesne możliwości diagnostyczne układu krążenia w SLE

Rozwój nowoczesnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych pozwala na szczegółową diagnostykę chorych i wczesną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. Na szczególną uwagę zasługuje badanie echokardiograficzne wraz z tkankową echokardiografią dopplerowską (TDE), scyntygrafia perfuzyjna serca wykonywana metodą tomografii komputerowej emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) oraz badanie uwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium scoring*) metodą wielorzędowej spiralnej tomografii komputerowej (MSCT).

Tkankowa echokardiografia dopplerowska umożliwia ilościową, obiektywną ocenę regionalnej czynności skurczowej i rozkurczowej lewej i prawej komory serca. Zaburzenia regionalnej czynności rozkurczowej lewej komory są bardzo czułym wskaźnikiem niedokrwienia [12]. TDE daje także dokładną analizę czynności prawej komory, co może mieć znaczenie u chorych na SLE, u których zmiany patologiczne w sercu obejmują miokardium zarówno lewej, jak i prawej komory [13]. TDE umożliwia ponadto zmierzenie ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, co może mieć znaczenie w ocenie ryzyka rozwinięcia obrzęku płuc u chorego [14].

Rola **badania scyntygraficznego serca** metodą SPECT u chorych na SLE została potwierdzona w wielu badaniach [15]. Na uwagę zasługuje fakt wysokiej częstości wykrywania zmian niedokrwiennych w miokardium w tej grupie pacjentów, sięgający 70% [15, 16]. Wykazano, że u osoby z prawidłowym obrazem perfuzji roczne ryzyko zgonu sercowego lub zawału serca jest mniejsze niż 1%, natomiast w przypadku nieprawidłowego wyniku badania ryzyko takiego incydentu zwiększa się kilkakrotnie [17].

Badanie **uwapnienia tętnic wieńcowych** (*calcium scoring*) metodą wielorzędowej spiralnej tomografii komputerowej pozwala na ilościową ocenę zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz na ocenę stopnia zagrożenia ostrym incydentem wieńcowym [18–20]. Znaczenie kliniczne MSCT naczyń wieńcowych potwierdzono także w badaniach polskich [21–25]. Porównanie wyników badań wykonanych u tego samego chorego w określonym odstępie czasu umożliwia zbadanie progresji zmian miażdżycowych oraz ocenę skuteczności zastosowanego leczenia.

Problem zastosowania statyn u chorych z SLE

Szybki rozwój zmian miażdżycowych u chorych na SLE, zagrożenie zakrzepowo-zatorowe charakterystyczne dla SLE oraz wynikające z tego wysokie ryzyko powikłań

sercowo-naczyniowych (z zawałem serca włącznie) stwarzają konieczność ustalenia optymalnego sposobu prewencji powikłań i leczenia tej szczególnie zagrożonej grupy chorych.

Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA) działają przeciwmiażdżycowo przez korzystny wpływ na **profil lipidowy**: obniżają poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, triglicerydów, zwiększając poziom cholesterolu HDL. Drugim skutkiem, jak wywierają, mogącym mieć szczególnie istotne znaczenie u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, jest **działanie przeciwzapalne i immunomodulujące**, obejmujące zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych na leukocytach i komórkach śródbłónka (ICAM-1, MAC-1, LFA-1), zmniejszenie indukowanej ekspresji antygenów MHC klasy II na makrofagach i innych komórkach oraz zmniejszenie ekspresji receptorów dla cytokin produkowanych przez limfocyty Th1, co prowadzi do spadku aktywności limfocytów T i zmniejszenia infiltracji limfocytami miejsc zmienionych zapalnie. Statyny blokują także indukowaną drogę syntezy NO oraz zmniejszają syntezę cytokin prozapalnych (IL-6, TNF α , IFN γ), a w konsekwencji stężenie białka C-reaktywnego (CRP) [26–29].

W literaturze przedmiotu wykazano dotychczas korzystne immunomodulujące działanie statyn w RA [30]. Dane dotyczące zastosowania tej grupy leków u chorych na SLE są jednak fragmentaryczne i często sprzeczne. Brakuje dużych, prospektywnych badań klinicznych dotyczących leczenia statynami u chorych na SLE, podkreśla się jednak konieczność ich przeprowadzenia. W badaniach doświadczalnych na myszach wykazano, że podawanie atorwastatyny powoduje zwolnienie progresji choroby, zmniejsza białkomocz oraz obniża miano przeciwciał anti-dsDNA [31]. Zmniejszenie białkomoczu po zastosowaniu atorwastatyny obserwowano także u ludzi [32]. Skuteczność statyn w hamowaniu rozwoju uwapnionych blaszek miażdżycowych w populacji pacjentów z hipercholesterolemią została potwierdzona przez Achenbacha i wsp. [33].

Na uwagę zasługują jednak doniesienia o możliwych działaniach niepożądanych statyn. Stwierdzono przypadki rozwoju zespołu podobnego do toczenia u chorych przyjmujących simwastatynę [34], zapalenia skórno-mięśniowego u chorego przyjmującego atorwastatynę [35] lub występowania innych chorób autoimmunologicznych. Powyższe opisy mają charakter kazuistyczny, brakuje natomiast szczegółowych danych dotyczących możliwych powikłań po zastosowaniu statyn u chorych z toczeniem. Nie ma także wytycznych dotyczących granicznego poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, powyżej którego należałoby rozpocząć terapię statynami w populacji chorych na SLE. Można sądzić, że ze względu na współdziałanie wielu czynników prowadzących do choroby wieńcowej (szybki rozwój miażdżycy, procesy zakrzepowo-zatorowe, leczenie kortykosteroidami) normy obowiązujące w toczeniu powinny być bardziej rygorystyczne niż ogólnie przyjęte.

W opracowaniach poglądowych dostępnych w literaturze przedmiotu, dotyczących problemu zastosowania statyn u chorych na SLE ze względu na ich działanie przeciwlipidowe oraz immunomodulujące, wskazuje się na możliwe korzyści takiego leczenia, wnioskując o potrzebie przeprowadzenia badań randomizowanych [36, 37].

Cele pracy

Cele cyklu monotematycznych publikacji dotyczących zmian w układzie krążenia u chorych z toczniem rumieniowatym układowym oraz problemu zastosowania statyn w tej populacji obejmowały następującą tematykę:

- 1) ocenę zmian strukturalnych i czynnościowych serca u chorych na SLE za pomocą badania echokardiograficznego z użyciem TDE;
- 2) porównanie zmian strukturalnych i czynnościowych serca w SLE oraz w innych chorobach układowych tkanki łącznej: twardzinie układowej i zapaleniu skórno-wielomięśniowym;
- 3) ocenę przydatności wywiadu chorobowego, badania echokardiograficznego, spoczynkowego i wysiłkowego EKG oraz analizy zwapnień tętnic wieńcowych (MSCT) w wykrywaniu niedokrwienia miokardium u chorych na SLE w porównaniu z wynikami scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego (SPECT), a także analizę znaczenia rokowniczego tych badań;
- 4) ocenę związku między laboratoryjnymi wskaźnikami stanu zapalnego i autoimmunizacji u chorych na SLE a zmianami strukturalnymi i czynnościowymi układu krążenia ocenianymi badaniem echokardiograficznym oraz scyntyografią perfuzyjną serca (SPECT);
- 5) ocenę wpływu przewlekłego procesu zapalnego i autoimmunizacji u chorych na SLE na rozwój zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych ocenianych za pomocą MSCT;
- 6) ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności inhibitora reduktazy HMG-CoA – atorwastatyny w hamowaniu progresji miażdżycy u chorych na SLE.

PUBLIKACJE

Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study

Wojciech PLAZAK¹, MD, PhD; Grzegorz KOPEC¹, MD, PhD; Lidia TOMKIEWICZ-PAJAK¹, MD, PhD; Pawel RUBIS¹, MD, PhD; Hanna DZIEDZIC¹, MD; Elzbieta SUCHON¹, MD, PhD; Magdalena KOSTKIEWICZ¹, MD, PhD; Maria OLSZOWSKA¹, MD, PhD; Jacek MUSIAL², MD, PhD; Piotr PODOLEC¹, MD, PhD

¹Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul 2nd Hospital;

²Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland.

Objective Heart pathology strongly influences the course and prognosis of patients with generalized autoimmune diseases. In spite of autoimmunity being a common denominator of these diseases, systemic sclerosis (SSc), systemic lupus erythematosus (SLE) and dermatomyositis (DPM) differ significantly in the pathogenesis of organ damage. The aim of the study was to compare pathologic changes in heart structure and function in these diseases by means of standard echocardiography and tissue Doppler (TDE).

Material and methods Four groups were examined: 60 SSc, 60 SLE and 15 DPM patients in stable clinical conditions and 30 healthy control subjects. Echocardiography with TDE was performed with the assessment of systolic (S) and diastolic (E) velocities of mitral and tricuspid annuli.

Results Heart in SSc was characterized by significant diastolic left ventricular dysfunction (mitral E 8.61 ± 2.3 cm/s vs. 12.4 ± 3.5 cm/s in the control group; $P < 0.01$) with preserved systolic function (mitral S 7.85 ± 1.5 cm/s vs. 7.95 ± 0.9 cm/s in control group; ns). SLE and DPM resulted mainly in pathologic thickening of valvular leaflets and/or pericardium [mitral or aortic leaflets thickened in 38 (63.3%) of SLE patients, 7 (46.7%) of DPM patients; pericardium thickened in 36 (60%) of SLE patients]. Pulmonary capillary wedge pressure was elevated in SSc (13.8 ± 3.5 mmHg) and DPM (13.2 ± 2.5 mmHg) patients, as compared to the control group (9.2 ± 3.7 mmHg, $P < 0.01$). Right ventricular systolic and diastolic dysfunction was frequent irrespective of the presence or absence of pulmonary hypertension.

Conclusions Echocardiography with TDE reveals characteristic pathology in different forms of generalized autoimmune diseases reflecting their different pathogenetic mechanisms. Overproduction of collagen in SSc results in diastolic left ventricular dysfunction, while generalized inflammation in SLE and DPM leads mainly to pathologic changes on valvular leaflets and/or pericardium. Interestingly, right ventricular dysfunction is common in all diseases analyzed, regardless of the presence of pulmonary hypertension. Echocardiography, preferably with TDE, could add valuable information about usually asymptomatic heart pathology in an individual patient with generalized autoimmune disease.

Keywords Autoimmune diseases – systemic sclerosis – systemic lupus erythematosus – dermatomyositis – echocardiography – tissue Doppler.

OBJECTIVE AND AIM OF THE STUDY

Generalized autoimmune diseases (GAD) consist of a group of multisystem disorders characterized by the

production of autoantibodies in association with diverse clinical manifestations encompassing almost all organ systems. In spite of autoimmunity as a common immune system dysregulation, systemic sclerosis (SSc), systemic lupus erythematosus (SLE) and dermatomyositis (DPM) differ significantly in pathogenetic mechanisms. While overproduction of collagen is characteristic for SSc, generalized inflammatory reaction is typical for SLE and DPM¹.

The course and prognosis of patients with GAD critically depend on the organ involvement with mortality caused mainly by cardiovascular, renal or pulmonary

Address for correspondence:

Wojciech Plazak, MD, PhD, Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul 2nd Hospital, Jagiellonian University Medical College, Pradnicka Str 80, 31-202 Krakow, Poland.
E-mail: wplazak@szpitaljp2.krakow.pl

Received 22 September 2010; accepted for publication 28 September 2010.

disease². Heart involvement is one of the main factors leading to the shortened survival in SSc³. Cardiovascular diseases confer a high mortality risk in SLE patients⁴, and has been also reported as a cause of death in 10 to 20% of DPM patients⁵. Different pathogenetic mechanisms typical for different GAD may lead to different echocardiographic changes in the heart.

The data on frequency of heart involvement in patients with generalized autoimmune diseases differ strongly depending on whether clinical manifestations (5-10% of patients) or subclinical cardiac involvement (75-95% of patients) are considered⁵. However, even mild or asymptomatic cardiac involvement may be finally life-threatening⁶. Echocardiography is recognized as a sensitive tool to assess heart structure and function. Tissue Doppler echocardiography (TDE) allows the precise left and right ventricle systolic and diastolic function quantification. Moreover, pulmonary capillary wedge pressure could be assessed using both early mitral inflow (standard Doppler method) and early mitral annulus velocity (TDE) examinations^{7,8}. It reflects the influence of diastolic left ventricular dysfunction on pulmonary circulation and, in effect, exercise intolerance (dyspnoea).

The aim of the study was to describe and compare noninvasively changes in heart structure and function in SSc, SLE and DPM patients by means of standard and tissue Doppler echocardiography.

MATERIAL AND METHODS

Four groups of individuals were examined: 60 SSc patients, 60 SLE patients, 15 DPM patients and 30 healthy control subjects. The diagnosis was established according to ACR standards^{1,9}. In the SSc group the limited type of the disease was diagnosed in 33 (55%) patients, and the diffuse type in 27 (45%). Demographic data are given in table 1.

Our patients were characterized by the presence of the following autoantibodies: in the SSc group Scl-70

was found in 39 patients (65%), anticentromere in 15 patients (25%), and other types (anti-fibrillarin, Ku, Ro, antimitochondrial) in 12 patients (20%); in the SLE group antinuclear antibodies in a titre > 1/160 (anti-dsDNA, Ro, La, Jo-1, PM-Scl, Scl-70, Sm, nRNP) were present in 56 patients (93.3%), anticardiolipin autoantibodies in 26 (43.3%). CRP level was elevated (> 5 mg/dl) in 11 patients (18.3%). In the DPM group antinuclear antibodies (> 1/160) were present in all the patients, creatine phosphokinase levels at the time of examination were elevated (> 170 IU/l) in 8 patients (53.3%).

All the patients were clinically stable, without dyspnoea at rest. Arterial hypertension was present in 4 SSc patients and in 3 patients with SLE. The results of peripheral blood count, serum sodium, potassium, glucose, creatinine and urinalysis were all normal. While SLE and DPM patients were treated predominantly with methylprednisolone [SLE: 45 (75%), DPM: 13 (86.7%)], SSc patients received mainly symptomatic treatment [pentoxifylline 42 (70%), diosmine 13 (21.7%), hydroxyzine (21.7%)]. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were given to 4 SLE patients (6.7%), 2 (13.3%) DPM and 18 (30%) SSc patients. All patients were in stable condition; patients in whom an increase in therapy due to the recent exacerbation of the disease was required were excluded from the study.

The control group consisted of 30 apparently healthy subjects with normal blood pressure, ECG recordings and standard laboratory tests.

In all patients and control subjects echocardiography with tissue Doppler imaging (Toshiba Aplio SSA-770 Ultrasound System, Toshiba, Japan) was performed.

Data obtained by echocardiography included: diastolic and systolic dimensions of the left ventricle, ejection fraction of the left ventricle (Simpson method), thickness of the left ventricular walls in diastole, left atrial diameter, right ventricular diastolic diameter, ascending aorta diameter, E and A mitral and tricuspid inflow velocity, valvular pressure gradients and regurgitation assessment. Right ventricular systolic pressure (RVSP) was calculated from the velocity of tricuspid regurgitant jet

Table 1 Demographic data of examined patient groups

	SSc (n = 60)	SLE (n = 60)	DPM (n = 15)	Controls (n = 30)
Age in years (mean)	20-73 (51.8)	18-67 (38.9)	22-72 (48.5)	19-57 (44.7)
Men (%)	6 (10%)	8 (13.3%)	5 (33.3%)	4 (13.3%)
Women (%)	54 (90%)	52 (86.7%)	10 (66.7%)	26 (86.7%)
Duration of the disease at the time of examination in years (mean)	2-32 (15.5)	1-14 (6.7)	1-10 (4.5)	–

SSc: systemic sclerosis, SLE: systemic lupus erythematosus, DPM: dermato/polymyositis.

(V_{tr}) according to the equation $RVSP = 4 V_{tr} + 10$ mmHg. The thickness of the pericardium was also examined and the presence of pericardial effusion was assessed.

During TDE examination the velocities of mitral (septal) and tricuspid (RV free wall) annuli were recorded from a 4-chamber view during systole (S velocity) and early diastole (E velocity). Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) was calculated by the formula $PCWP = 1.24 E/E_m + 2$, where E represents the early diastolic velocity of mitral inflow (measured by classic continuous wave Doppler) and E_m represents the early diastolic velocity of mitral annulus (measured by TDE in 4-chamber view)⁸.

The heart rate of all examined subjects was stable during the examination and ranged from 60 to 75 per minute.

Statistical analysis was performed using Statistica Six Sigma software. All numerical data were expressed as mean values \pm standard deviations or as proportions. Continuous variables were compared by use of the *t*-test. The chi-square test was used to examine differences in proportions. The level for statistical significance was predetermined at $P < 0.05$.

Before the study informed consent was obtained from each patient. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Jagiellonian University in Krakow, Poland.

RESULTS

Echocardiography showed normal left ventricular diameters and systolic function in all subjects (tables 2 and 3). The mean value of the left ventricular ejection fraction in GAD patients did not differ from the control subjects (table 3). The ejection fraction was decreased ($< 55\%$) in 2 SSc patients only, while the left ventricular end-diastolic diameter was increased (> 56 mm) in 3 SSc and 2 SLE patients. In contrast, the mitral inflow E/A ratio showed significant diastolic left ventricular dysfunction in most of the SSc group; in 1 patient a pseudonormal inflow pattern was observed, indicating advanced diastolic dysfunction, in 38 other patients (63.3%) significantly decreased E/A ratio reflecting relaxation impairment was shown (table 3). In the SLE and DPM group a decreased E/A ratio was observed in one fifth of the patients (table 3). TDE examination further confirmed normal systolic LV function with severe LV diastolic dysfunction in the SSc group (table 3). Diastolic left ventricular dysfunction was present despite normal left ventricular muscle thickness: interventricular septum or posterior wall hypertrophy was present in only 2 SSc and 2 SLE patients.

In spite of the low incidence of clinically significant valvular stenosis (aortic stenosis in one SSc patient and mitral stenosis in one DPM patient), mitral and aortic leaflet thickening was observed frequently, especially in the SLE group, where more than 60% of patients revealed changes visible by standard echocardiography (table 4). Pericardial thickening was also frequent in this group, with pericardial effusion present in 43.3% of SLE patients and 66.7% of DPM patients (table 4). Clinically relevant mitral or aortic regurgitation (≥ 2 nd degree) was present in 6 SSc patients and in 1 SLE patient (table 5). Commonly observed tricuspid insufficiency was a result of right ventricular systolic pressure elevation, rather than valve disease itself (table 5). Mitral insufficiency together with left ventricular diastolic dysfunction resulted in a dilation of the left atrium in some patients (table 5). There was no aortic dilation in any of the patients or in the control group.

Pulmonary capillary wedge pressures were significantly higher in all patient groups as compared to the control subjects (table 5). A PCWP value of > 15 mmHg, that strongly decreases exercise capacity¹⁰, was present in more than 25% of SSc and DPM patients (table 5).

Right ventricular systolic pressures were elevated (> 30 mmHg) in almost half of the SSc patients and one fifth of the SLE and DPM patients, reaching the values above 45 mmHg, accepted as a cut-off point for the diagnosis of pulmonary hypertension¹¹, in 6 SSc patients (table 6). In spite of frequent RVSP elevation in the SSc group, right ventricular dilation was present in only 3 of these patients. Conversely, the right ventricle was dilated in all SLE and DPM patients with RVSP elevation (table 6). TDE examination revealed decreased systolic and diastolic function of the right ventricle in all patient groups. Diastolic RV dysfunction was most pronounced in the SSc group (table 6).

DISCUSSION

The main finding of this study was diastolic heart failure in systemic sclerosis patients, evidenced by standard mitral inflow assessment (table 3). Heart involvement in SSc is one of the main factors responsible for poor prognosis^{12,13}. It results from fibroblast proliferation and overproduction of collagen². Clinically, it is characterized by pure diastolic left ventricular dysfunction^{3,14} and myocardial ischaemia^{15,16}. Only occasionally mild systolic dysfunction was observed¹⁷. In our study systolic left ventricular function was normal in all SSc patients and comparable to healthy control subjects. This normal systolic function, despite pathologic changes in the myocardium, may be partially explained by the adrenergic overactivity, manifested by commonly observed

Table 2 Echocardiographic data of left ventricle anatomy

	SSc (n = 60)	SLE (n = 60)	DPM (n = 15)	Controls (n = 30)	P ¹
LVEDD (mm)	47.7 ± 5.9	45.4 ± 4.8	47.0 ± 3.8	46.9 ± 3.9	ns
LVESD (mm)	30.5 ± 7.5	31.4 ± 4.8	35.3 ± 5.7	28.4 ± 3.3	ns
LV dilation (n, %)	3 (5.0%)	2 (3.3%)	0	0	ns
IVS thickness (mm)	8.9 ± 1.8	8.9 ± 1.3	8.4 ± 1.4	9.0 ± 1.9	ns
PW thickness (mm)	8.8 ± 1.6	8.7 ± 1.3	9.2 ± 1.4	8.3 ± 1.5	ns
IVS or PW hypertrophy (n, %)	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0	ns

Left ventricular dilation is defined as left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) > 56 mm. Muscle hypertrophy is defined as interventricular septum (IVS) or posterior wall (PW) thickness > 12 mm. LVESD: left ventricular end-systolic diameter, ¹P value for the difference between patient groups and control subjects.

Table 3 Echocardiographic data of left ventricle function

	SSc (n = 60)	SLE (n = 60)	DPM (n = 15)	Controls (n = 30)	P ¹
LVEF (%)	67.5 ± 7.3	64.6 ± 3.9	64.4 ± 3.9	65.8 ± 6.1	ns
LVEF decreased (n, %)	2 (3.3%)	0	0	0	ns
E/A	0.98 ± 0.3	1.29 ± 0.4	1.19 ± 0.4	1.38 ± 0.5	< 0.001
E/A pseudonormal (n, %)	1 (1.7%)	3 (5.0%)	0	0	ns
E/A decreased (n, %)	38 (63.3%)	13 (21.7%)	4 (26.7%)	2 (6.7%)	< 0.01
TDE S _m (cm/s)	7.85 ± 1.5	8.48 ± 1.6	8.83 ± 1.9	7.95 ± 0.9	ns
TDE E _m (cm/s)	8.61 ± 2.3	10.40 ± 2.8	10.09 ± 4.4	12.40 ± 3.5	< 0.01

Decreased left ventricular systolic function is defined as ejection fraction (LVEF) < 55%. E: early diastolic mitral inflow, A: mitral inflow during atrial contraction. TDE S_m: systolic velocity of mitral annulus, TDE E_m: early diastolic velocity of mitral annulus. ¹P value for the difference between patient groups and control subjects (values that differ significantly - in bold letters).

Table 4 Echocardiographic data of valvular thickening and pericardial changes

	SSc (n = 60)	SLE (n = 60)	DPM (n = 15)	Controls (n = 30)	P ¹
Mitral stenosis [n, %]	0	0	1 (6.7%)	0	ns
Aortic stenosis [n, %]	1 (1.7%)	0	0	0	ns
Mitral leaflets thickening (n, %)	18 (30%)	36 (60%)	3 (20%)	0	< 0.01
Aortic leaflets thickening (n, %)	22 (36.7%)	38 (63.3%)	7 (46.7%)	0	< 0.01
Pulmonary leaflets thickening (n, %)	0	0	0	0	ns
Tricuspid leaflets thickening (n, %)	2 (3.3%)	4 (6.7%)	0	0	ns
Pericardium thickening (n, %)	8 (13.3%)	36 (60%)	0	0	< 0.01
Pericardial effusion (n, %)	8 (13.3%)	16 (43.3%)	10 (66.7%)	0	< 0.01
Pericardial fluid (mm)	2-6 mm	2-12 mm	1-2 mm	0	< 0.01

¹P value for the difference between patient groups and control subjects (values that differ significantly - in bold letters).

tachycardia¹⁸. In systemic sclerosis myocardial ischaemia has often no effect on systolic function, because it is a result of coronary artery spasm at the level of very small arteries (150 to 500 µm in diameter) and capillary obliteration, leading to the formation of only very small regions of ischaemia in otherwise well-perfused myocardium^{16,19,20}. However, even small regions of low-perfused myocardium may aggravate diastolic dysfunction resulting from fibrosis²¹. Such severe diastolic LV

dysfunction was confirmed by TDE study, which concurs with the results published by others¹⁴. Additionally, an important finding was the diastolic dysfunction despite normal LV wall thickness (lack of muscle hypertrophy, table 2).

The detection of diastolic LV dysfunction in SSc has important clinical implications. Prognosis of patients suffering from diastolic heart failure is as ominous as in those suffering of systolic heart failure²²⁻²⁴.

Table 5 Echocardiographic data of valvular regurgitation, left atrium (LA) diameter and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)

	SSc (n = 60)	SLE (n = 60)	DPM (n = 15)	Controls (n = 30)	P ¹
Mitral regurgitation $\geq 2^{\text{nd}}$ degree [n, %]	5 (8.3%)	1 (1.7%)	0	0	ns
Aortic regurgitation $\geq 2^{\text{nd}}$ degree [n, %]	1 (1.7%)	0	0	0	ns
Pulmonary regurgitation $\geq 2^{\text{nd}}$ degree [n, %]	0	0	0	0	ns
Tricuspid regurgitation $\geq 2^{\text{nd}}$ degree [n, %]	7 (11.7%)	11 (18.3%)	2 (13.3%)	0	< 0.01
LA dilation [n, %]	11 (18.3%)	6 (10%)	4 (26.7%)	0	< 0.01
PCWP [mmHg]	13.8 \pm 3.5	11.8 \pm 2.3	13.2 \pm 2.5	9.2 \pm 3.7	< 0.01
PCWP elevation [n, %]	19 (31.7%)	5 (8.3%)	4 (26.7%)	0	< 0.01

LA dilation is defined as > 40 mm. Abnormal PCWP elevation is defined as > 15 mmHg. ¹P value for the difference between patient groups and control subjects (values that differ significantly - in bold letters).

Table 6 Echocardiographic data of right ventricular systolic pressure (RVSP) and right ventricular (RV) structure and function

	SSc (n = 60)	SLE (n = 60)	DPM (n = 15)	Controls (n = 30)	P ¹
RVSP > 30 mmHg (n, %)	26 (43.3%)	10 (16.7%)	3 (20%)	0	< 0.01
RVSP > 45 mmHg (n, %)	6 (10%)	0	0	0	< 0.01
RV diameter (mm)	24.7 \pm 4.4	24.8 \pm 3.8	24.6 \pm 1.8	22.5 \pm 3.6	ns
RV dilation (n, %)	3 (5%)	10 (16.7%)	3 (20%)	0	< 0.01
TDE S _t (cm/s)	12.66 \pm 2.6	12.65 \pm 2.6	12.70 \pm 2.5	13.70 \pm 2.1	< 0.01
TDE E _t (cm/s)	12.53 \pm 3.6	13.05 \pm 4.5	13.56 \pm 3.6	14.3 \pm 3.7	< 0.01

RV dilation is defined as > 30 mm in parasternal view. TDE S_t: systolic velocity of tricuspid annulus, TDE E_t: early diastolic velocity of tricuspid annulus. ¹P value for the difference between patient groups and control subjects (values that differ significantly - in bold letters).

While diastolic left ventricular dysfunction was typical for SSc, the different pathology of SLE and DPM leads to other echocardiographic changes. In the course of SLE and DPM a prominent inflammatory process may result in pathologic thickening of valvular leaflets and/or pericardium. The most severe manifestation, fortunately not often observed, is valvular stenosis. In our study mitral or aortic stenosis was present in only 2 out of 135 examined patients. In spite of the low incidence of clinically significant valvular stenosis, mitral and aortic leaflet thickening was observed frequently, especially in the SLE group (table 4). This probably might have been associated with the presence of antiphospholipid autoantibodies in SLE patients²⁵, whereas in SSc and DPM the main pathogenetic changes include collagen overproduction and muscle inflammation, respectively. Valvular changes concur with pericardium pathology: pericardial thickening was observed in a majority of SLE patients, whereas it was rare in SSc group (table 4). Valvular changes have not resulted in any clinically significant valvular regurgitation. Higher frequency of tricuspid insufficiency was not related to tricuspid leaflets pathology, but was mainly due to the elevation of right ventricular systolic pressure (table 4).

Beside left ventricular dysfunction and valve pathology, right ventricular and pulmonary circulation changes form a second significant determinant of patient prognosis². Although in recent studies significant RV failure was observed mainly in GAD patients with pulmonary hypertension^{26,27}, particularly in those with evidence of pulmonary fibrosis²⁸, in our study RV systolic dysfunction was also present in GAD patients with normal pulmonary pressure (table 6). This may result from the intrinsic myocardial involvement, related to an increased vulnerability to ischaemia due to coronary vasculopathy, altered myocyte function and/or abnormal collagen deposition or cross-linking²⁹⁻³¹.

Elevated (> 30 mmHg) right ventricle systolic pressure was present in almost a half of SSc patients and in one fifth of SLE and DPM patients (table 6). Out of this group pulmonary hypertension (> 45 mmHg) was present in 6 (10%) SSc subjects. An interesting finding here was the normal RV diameter in 3 SSc patients with pulmonary hypertension, whereas in the SLE and DPM groups even slight elevation of RVSP resulted in RV dilation (table 6). This is most probably due to the increased stiffness of RV walls in SSc, reflected by RV diastolic properties as evidenced by TDE examination (table 6). Thus, normal RV dimension in SSc patients

do not exclude pulmonary hypertension, which has to be always measured during echocardiographic examination.

TDE gives the possibility to evaluate pulmonary capillary wedge pressure, the parameter that reflects diastolic left ventricular dysfunction. Elevation of PCWP > 15 mmHg increases the risk of pulmonary oedema and strongly decreases exercise capacity¹⁰. In the present study PCWP was elevated predominantly in the SSc and DPM groups (table 5). Thus, one third of these patients may have decreased exercise tolerance as a result of diastolic heart dysfunction and pulmonary fibrosis. Literature data suggest that even slight changes in pulmonary circulation in GAD patients may lead to a significant decrease in physical capacity³².

The results discussed above may have important implications for the management of GAD patients and may direct their treatment.

Detection of heart failure caused by diastolic left ventricular dysfunction in SSc should stimulate efforts to limit (if possible) fibrosis progression. Here the important role of angiotensin-converting enzyme inhibitors should be emphasized. Recent data show that angiotensin II influences fibroblasts activity and collagen synthesis^{33,34}, e.g. angiotensin II stimulates the expression of transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) gene, and in consequence leads to enhanced collagen synthesis in heart muscle³⁵. Sun et al.³⁶ reported that in the myocardial regions affected by fibrosis, a high level of local angiotensin II production was observed, together with the increases in angiotensin AT1 and TGFbeta1 receptor levels. In an experimental model of arterial hypertension in rats, chronic treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor – lisinopril – inhibited fibrosis of the heart³⁷.

Heart changes related to a prominent inflammatory process in SLE and DPM usually require corticosteroid treatment^{1,38}. Cyclophosphamide or azathioprine has been successful in some patients; intravenous immunoglobulin may also be used^{39,40}.

The beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on diastolic function of the left ventricle in SSc patients as well as the influence of immunosuppressive treatment on the heart in SLE and DPM should be tested in large prospective clinical trials. Nevertheless,

the treatment of cardiac manifestations of GAD may be guided by a non-invasive examination with echocardiography, preferably with tissue Doppler technique.

CONCLUSION

Echocardiography with tissue Doppler imaging reveals often asymptomatic pathologic changes in the heart in almost all generalized autoimmune diseases patients. While collagen overproduction in systemic sclerosis results in significant diastolic left ventricular dysfunction, generalized inflammation in systemic lupus erythematosus and dermatomyositis leads mainly to pathologic thickening of the valvular leaflets and/or pericardium. Pulmonary capillary wedge pressure reflecting left heart dysfunction is elevated predominantly in systemic sclerosis and dermatomyositis patients. Right ventricular systolic and diastolic function is disturbed irrespective of the presence of pulmonary hypertension.

Echocardiography, preferably with tissue Doppler technique, could add valuable information regarding patients' prognosis and direct management of individual patient with generalized autoimmune disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grant N° N40201231/0460 from the Polish Ministry of Science and Higher Education.

ABBREVIATIONS

DPM: dermatomyositis, GAD: general autoimmune diseases, LV: left ventricle/ventricular, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, RV: right ventricle/ventricular, RVSP: right ventricular systolic pressure, SLE: systemic lupus erythematosus, SSc: systemic sclerosis, TDE: tissue Doppler echocardiography.

CONFLICT OF INTEREST: none.

REFERENCES

1. Smolen J, Weisman M. Connective tissue disorders. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. *Rheumatology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008: 1205-85.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of connective tissue. In: Braun-Falco O, ed. *Dermatology*. Springer-Verlag, Berlin, 2000: 789.
3. Plazak W, Zabinska-Plazak E, Wojas-Pelc A, Podolec P, Olszowska M, Tracz W, Bogdaszewska-Czabanowska J. Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur J Dermatol* 2002; **12**: 257-62.
4. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcon G, Senecal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H,

- McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 2550-7.
5. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006; **45**(Suppl 4): iv18-21.
 6. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; **14**: 683-6.
 7. Bruch C, Schmermund A, Bartel T, Schaar J, Erbel R. Tissue Doppler imaging: a new technique for assessment of pseudonormalization of the mitral inflow pattern. *Echocardiography* 2000; **17**: 539-46.
 8. Nagueh SF, Middleton K, Kopelen H, Zoghbi W, Quinones M. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for the evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1527-33.
 9. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; **8**: 586-95.
 10. Nanas S, Nanas J, Papazachou O, Kassiotis C, Papamichalopoulos A, Milic-Emili J, Roussos C. Resting lung function and hemodynamic parameters as predictors of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2003; **123**: 1386-93.
 11. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, Wilson JE, Desai A, Seibold JR. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008; **35**: 458-65.
 12. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Stehen VD, Clements PJ, Szyldo L, D'Angelo WA. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 1988; **84**: 1007-17.
 13. Wynn J, Fineberg N, Matzer L, Cortada X, Armstrong W, Dillon JC, Kinney EL. Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am Heart J* 1985; **110**: 123-7.
 14. Poanta L, Dadu R, Tiboc C, Rednic S, Dumitrascu D. Systolic and diastolic function in patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med* 2009; **20**: 378-82.
 15. Gaal J, Hegedus I, Devenyi K, Czirkaj L. Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1995; **54**: 856-58.
 16. Gustafsson R, Mannting F, Kazzam E, Waldenstrom A, Hallgren R. Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989; **2**: 475-9.
 17. Hegedus I, Czirkaj L. Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1995; **14**: 161-4.
 18. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, Carpegiani C, Maielli M, Varga A, Michelassi C, Pasero G, L'Abbate A. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol* 1997; **36**: 669-76.
 19. Gurtner C, Werner RJ, Winten G, Krause BJ, Wendt T, Hor G, Holzmann H. Early diagnosis of cardiac involvement systemic sclerosis by 123I-MIBG neurotransmitter scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1998; **19**: 849-57.
 20. Stollerman GH. Progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992: 1737.
 21. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, Desco M, Antoranz C, Serrano JA, Garcia E, Delcan JL. Regional diastolic function in ischemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; **20**: 496-505.
 22. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 76-84.
 23. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haonzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New Engl J Med* 2006; **355**: 260-9.
 24. Aurigemma P. Diastolic heart failure – a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* 2006; **355**: 308-10.
 25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Kritis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 295-306.
 26. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, Herve P, Raffestin B, Simmoneau G. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: a dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**: 384-9.
 27. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M, Emdin M. Heart involvement in systemic sclerosis. *Lupus* 2005; **14**: 702-7.
 28. Henein MY, Cailles J, O'Sullivan C, du Bois RM, Gibson DG. Abnormal ventricular long-axis function in systemic sclerosis. *Chest* 1995; **108**: 1533-40.
 29. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Knezik F, Riemekasten G, Baumann G, Borges AC. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler tissue and speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; **8**: 3.
 30. Matias C, Isla LP, Vasconcelos M, Almeria C, Rodrigo JL, Serra V, Zamorano J. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med* 2009; **10**: 129-34.
 31. Vonk Noordegraaf A, Naeije R. Right ventricle function in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2008; **47**(suppl 5): v42-43.
 32. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Hesse C, Salmhofer W, Graninger W, Gruenig E, Rubin LJ, Olschewski H. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **180**: 881-6.
 33. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; **83**: 1849-65.
 34. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JP. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994; **26**: 279-92.
 35. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; **96**: 4065-82.
 36. Sun Y, Zhang JQ, Zhang J, Ramirez FJ. Angiotensin II, transforming growth factor b1 and repair in the infarcted heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998; **30**: 1559-69.
 37. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1991; **83**: 1771-9.
 38. Targoff I. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**: 859-90.
 39. Naarendorp M, Kerr LD, Khan AS, Ornstein MH. Dramatic improvement of left ventricular function after cytotoxic therapy in lupus patients with acute cardiomyopathy: report of 6 cases. *J Rheumatol* 1999; **26**: 2257-60.
 40. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; **18**: 238-40.

Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus: detection and clinical relevance

Wojciech Płazak¹, Krzysztof Gryga², Jan Sznajd², Mieczysław Pasowicz³, Jacek Musiał², Piotr Podolec¹

¹Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

³Centre for Diagnosis, Prevention and Telemedicine, John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Abstract

Background: Severe cardiovascular complications are among the most important causes of mortality in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

Aim: To assess the usefulness of echocardiography, ECG, and coronary artery calcium scoring (CACS) in the detection of myocardial ischaemia in SLE patients compared to single photon emission computerised tomography (SPECT) and to assess their five-year follow-up.

Methods: In 50 consecutive SLE patients (mean age 39.2 ± 12.9 years, 90% female), clinical assessment, resting and exercise ECG and echocardiography, multidetector computed tomography — based CACS and SPECT studies (Tc-99m sestamibi) were performed. Patients were then followed for five years.

Results: SPECT revealed perfusion defects in 25 (50%) patients; persistent defects in 18 (36%) and exercise-induced defects in seven (14%) subjects. No typical ischaemic heart disease clinical symptoms, signs of ischaemia in resting ECG, or left ventricular contractility impairment in echocardiography were observed. Signs of ischaemia in exercise ECG were found in 17 (34%) patients. The CACS ranged from 1 to 843.2 (median 23.15), and coronary calcifications were observed in 12 (24%) patients. Compared to the SPECT study, exercise ECG had 68% sensitivity and 100% specificity in detecting myocardial ischaemia, while CACS had only 28% sensitivity and 58% specificity. During follow-up, one patient who showed myocardial perfusion defects and the highest calcium score (843.2) at baseline, developed CCS II class symptoms of myocardial ischaemia. Coronary angiography was not performed because of severe anaemia; the patient died three months later. In two other patients with perfusion defects and calcium deposits at baseline, CCS I class symptoms were observed; coronary angiography showed only thin calcified coronary plaques that were haemodynamically insignificant.

Conclusions: In about half of relatively young, mostly female, SLE patients, SPECT shows myocardial perfusion defects, with coronary calcifications present in one quarter of them. While ECG and echocardiography may not reveal any pathology, ECG exercise test can identify these patients with high specificity. In patients with a negative SPECT, the short-term prognosis is good, while in patients with perfusion defects and coronary calcifications, the clinical symptoms of myocardial ischaemia could occur. However, at a low calcium score (< 150), the short-term risk of significant atherosclerosis progression is low.

Key words: systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, coronary calcification, atherosclerosis, MDCT, CACS, SPECT

Kardiologia Polska 2011; 69, 11: 1129–1136

Address for correspondence:

Wojciech Płazak, MD, PhD, Department of Cardiac and Vascular Diseases, John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, tel: +48 12 604 903 399, fax: +48 12 423 43 76, e-mail: wplazak@szpitaljp2.krakow.pl

Received: 28.01.2011 Accepted: 15.06.2011

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a generalised autoimmune disease, in which diffuse, chronic inflammatory reaction plays an important pathogenic role. At the same time, the mortality of SLE patients is influenced mainly by an increased occurrence of severe cardiovascular (CV) complications, in which atherosclerosis plays a major role [1].

Non-invasive diagnostic techniques used to detect ischaemic heart disease include resting and exercise ECG, echocardiography, perfusion scintigraphy and coronary artery calcium scoring (CACS).

While resting ECG mainly documents previous myocardial infarction (Q waves), and resting echocardiography shows segmental left ventricular (LV) wall motion abnormalities only when $\geq 20\%$ of muscle thickness is not viable, stress tests have much higher sensitivity in detecting transient ischaemia in stable coronary artery disease (CAD). The ECG exercise test and exercise perfusion scintigraphy are the most commonly used. The sensitivity of ECG exercise test in detecting myocardial ischaemia is estimated at approximately 68% and specificity at 77% [2]. Technetium-99m sestamibi perfusion scintigraphy performed at rest and during exercise is judged to be the most sensitive (91–100%) and specific (71–100%) non-invasive method of myocardial ischaemia detection [3, 4]. In addition, perfusion scintigraphy might show microcirculation disturbances that are not evident in exercise ECG. Such pathology in microcirculation may occur in SLE together with classical atherosclerosis of the epicardial arteries. Coronary calcium score is a new way of assessing the presence of calcified atherosclerotic plaques [5, 6]. Increased coronary calcium score identifies subjects at high long-term cardiac risk [7].

An increased occurrence of CV complications in SLE [1] substantiates the need for early diagnostic evaluation of premature atherosclerosis and myocardial ischaemia in this group of patients. Therefore, this study was conducted to assess the usefulness of resting echocardiography, resting and exercise ECG, and CACS in the detection of myocardial ischaemia in SLE patients compared to single photon emission computerised tomography (SPECT) and to assess their five year follow-up.

METHODS

Patients

The study was performed in 50 consecutive out-patients treated for systemic SLE in our department. All patients fulfilled at least four classification criteria for SLE [8, 9] and all were in stable clinical condition (no need for immunosuppressive therapy intensification, i.e. current immunosuppressive drug dose increase or introduction of an additional immunosuppressive drug within the last three months). Clinical examination, rest ECG and echocardiography, ECG exercise test, multidetector computed tomography (MDCT) — based CACS and SPECT

studies were performed in all the patients. They were then observed for any clinical symptoms of ischaemic heart disease during five years of follow-up.

Echocardiography

The following parameters were determined by echocardiography (Toshiba Aplio SSA-770 Ultrasound System, Toshiba, Japan): diastolic and systolic dimensions; its segmental systolic function; LV ejection fraction (LVEF) (Simpson method); wall thickness in diastole; left atrium diameter; right ventricular diastolic diameter; ascending aorta diameter; E and A mitral inflow velocities; valvular pressure gradients; and regurgitation assessment. The thickness of the pericardium and the presence of pericardial effusion were also assessed.

SPECT

The SPECT study (ECAM Gamma Camera, Siemens, Germany) was performed at rest and during exercise in a two-day protocol. On the first day, at submaximal stress, a 25–40 mCi dose of Tc-99m sestamibi was injected (the individual dose was modified taking into account the patient's weight) and exercise continued for one additional minute after injection. The Tc-99m sestamibi SPECT imaging started 15–30 min later. On the second day, rest examinations were performed. The SPECT was performed using a circular 180° acquisition for 60 projections at 20 s per projection. Myocardial perfusion was assessed in 17 LV myocardial segments. The number of segments with persistent or exercise-induced perfusion defects was assessed by visual semiquantitative interpretation by two experienced observers, each unaware of the other's examination results. Each segment was scored using a five-point scoring system (0 = normal, 1 = equivocal, 2 = moderate, 3 = severe reduction of radioisotope uptake, 4 = apparent absence of detectable tracer uptake in a segment). A combined stress score (SSS) was obtained by adding the scores of the 17 segments of the stress images. Perfusion with SSS < 4 was considered normal. During exercise SPECT study, ECG was recorded continuously and inspected for the classical signs of ischaemia (horizontal or down-slope ST depression of ≥ 0.1 mV or T wave inversion).

Coronary calcium scoring

Coronary calcium scoring was performed using a MDCT imager (Somatom Definition, Siemens, Germany). The images were ECG triggered. The 3 mm-thick sections were obtained covering the whole heart. Coronary artery calcifications were defined as lesions with attenuation greater than 130 HU in more than four adjacent pixels. For quantification of coronary calcium, 3D Leonardo application (Siemens, Germany) was used. The number of atherosclerotic plaques, in particular coronary arteries and their volume, were assessed. An Agatston calcium score was calculated [10].

Table 1. Presence and types of autoantibodies and other laboratory parameters

	Range (mean \pm SD)	Patients with out-of-range levels
aCL IgG [RU/mL]	0.68–121.56 (15.6 \pm 25.9)	16 (32.0%)
aCL IgM [RU/mL]	1.62–52.93 (12.9 \pm 12.7)	21 (42.0%)
anti β 2GPI IgG [RU/mL]	0.16–95.33 (5.7 \pm 20.5)	6 (12.0%)
anti β 2GPI IgM [RU/mL]	0.21–21.66 (3.2 \pm 4.7)	19 (38.0%)
Lupus anticoagulant	Yes/No	14 (28.0%)
ANA [titer]	0–1/20480	45 (90.0%)
CRP [mg/L]	0.10–41.70 (4.0 \pm 8.9)	9 (18.0%)
C3c [g/L]	0.43–1.39 (0.92 \pm 0.23)	25 (50.0%)
C4 [g/L]	0.02–0.26 (0.13 \pm 0.07)	13 (26.0%)
Total cholesterol [mmol/L]	3.10–6.60 (4.56 \pm 0.87)	12 (24.0%)
LDL cholesterol [mmol/L]	1.12–4.23 (2.62 \pm 0.83)	12 (24.0%)
HDL cholesterol [mmol/L]	0.6–1.98 (1.39 \pm 0.32)	5 (10.0%)
Triglycerides [mmol/L]	0.35–2.56 (1.22 \pm 0.52)	7 (14%)
Glucose [mmol/L]	3.5–5.5 (4.44 \pm 0.47)	0 (0%)

Elevated value for CRP > 5 mg/L; decreased values for C3c < 0.9 g/L, for C4 < 0.1 g/L; elevated values for total cholesterol > 5.0 mmol/L, LDL cholesterol > 3.0 mmol/L, triglycerides > 1.7 mmol/L, glucose > 6.1 mmol/L; decrease value for HDL cholesterol < 1.0 mmol/L for males, < 1.2 mmol/L for females; aCL — anticardiolipin antibodies (cut-off value for IgG > 20 RU/mL, for IgM > 30 RU/mL; see methods); anti β 2GPI — anti β 2-glycoprotein I antibodies (cut-off value for IgG > 3 RU/mL, for IgM > 2.6 RU/mL; see methods); ANA — antinuclear antibodies; CRP — C-reactive protein

Laboratory tests

Beside standard tests, laboratory evaluation included serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein and complementary C3c and C4 components by nephelometry (Siemens, Germany). Serum levels of anticardiolipin (aCL) and anti β 2GPI antibodies (of both IgG and IgM classes) were measured using a home-made ELISA with Sapporo standard for anti β 2GPI antibody measurements (HCAL for IgG, EY2C9 for IgM) [11]. Values exceeding the 99th percentile of a healthy population sample were considered positive. Lupus anticoagulant was determined in accordance with the three-step procedure recommended by the International Society on Thrombosis and Haemostasis [12].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica 6.0 Sigma software. All numerical data are expressed as mean values \pm SD or as proportions. Continuous variables were compared by the use of Student *t*-test. The χ^2 test was used to examine differences in proportions. The level for statistical significance was predetermined at *p* value < 0.05.

Before the study, informed consent was obtained from each patient. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Committee of the Jagiellonian University in Krakow.

RESULTS

Of 50 examined patients, 45 (90%) were female, aged 18–67 years (mean age 39.2 years). Duration of the disease at the

time of examination varied between one and 11 years (mean 6.0 years). Three patients had been previously diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS) based on the revised APS classification criteria [13]. One of these three suffered from an objectively confirmed pulmonary embolism. There were two tobacco smokers; none of the patients was obese. History revealed arterial hypertension in four subjects. The ECG recordings were normal in all patients.

The results of laboratory tests are shown in Table 1. Peripheral blood count, serum sodium, potassium, glucose, creatinine and urinalysis were all normal. Hypercholesterolaemia was found in 12 (24%) patients. The SLEDAI score [14] ranged from 0 to 12 (median 4). Immunosuppressive treatment included methylprednisolone in 26 (52.0%) subjects, prednisone in two (4.0%), chloroquine derivate in four (8.0%), azathioprine in three (6.0%), cyclophosphamide in two (4.0%), and methotrexate in two (4.0%). The remaining patients had not used any immunosuppressive drugs during the last 12 months of observation. Other treatments included angiotensin converting enzyme inhibitors in three (6.0%) subjects, beta-blockers in two (4.0%), and calcium channel blockers in two (4.0%).

Echocardiographic examination revealed normal LVEF in all patients, and normal LV diameters in all but two patients. Segmental wall motion of LV was also normal in all patients. However, mitral inflow E/A ratio showed diastolic LV dysfunction in 13 (26.0%) patients: in four, pseudonormal inflow pattern was observed, indicating advanced diastolic dysfunction, while nine patients showed a significantly decreased E/A ratio (*E/A* < 1), reflecting relaxation impairment. Diastolic LV dysfunction was present despite normal LV mu-

Table 2. Echocardiographic data

	Value (mean \pm SD)	Patients with pathology
LVEDD [mm]	39–57 (45.4 \pm 4.7)	2 (4.0%)
LVESD [mm]	23–47 (32.0 \pm 5.2)	0 (0%)
LVEF [%]	58–75 (64.5 \pm 4.4)	0 (0%)
E/A	0.63–2.17	13 (26.0%)
IVS [mm]	6–10 (8.8 \pm 1.1)	0 (0%)
PW [mm]	7–11 (8.8 \pm 1.2)	0 (0%)
LA [mm]	26–48 (32 \pm 5.4)	6 (12%)
AA [mm]	22–36 (31 \pm 4.3)	0 (0%)
RV [mm]	19–35 (24.8 \pm 3.8)	8 (16%)
RVSP > 30 mm Hg	35–55 (39.3 \pm 7.1)*	8 (16%)

*In patients with RVSP > 30 mm Hg; out-of-range values: LVEDD > 56 mm, IVS or PW > 12 mm, LA > 40 mm, AA > 36 mm, RV > 30 mm; LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter; LVESD — left ventricular end-systolic diameter; LVEF — left ventricular ejection fraction; E — early diastolic mitral inflow; A — mitral inflow during atrial contraction; IVS — interventricular septum; PW — posterior wall of the left ventricle; LA — left atrium; AA — ascending aorta; RV — right ventricle; RVSP — RV systolic pressure

sacle thickness in all patients. In spite of the absence of clinically significant valvular stenosis, mitral and/or aortic leaflet thickening was observed in 31 (62.0%) patients. Clinically relevant mitral regurgitation (\geq 2nd degree) was present in only one patient. Moreover, pericardial thickening with pericardial effusion (2–12 mm) was frequent in this group (43.3% of patients). Left ventricular diastolic dysfunction and mitral insufficiency resulted in the dilation of the left atrium in six (12.0%) patients. Aortic diameters were within the normal range. Right ventricular systolic pressure was elevated (> 30 mm Hg) and right ventricles dilated in eight (16.0%) patients. All numerical data are shown in Table 2.

The SPECT or CACS studies showed abnormalities in 30 (60.0%) patients. The ECG exercise test revealed horizontal or down-slope ST depression of \geq 0.1 mV in 17 (34%) patients. The patients with SPECT, CACS or exercise ECG abnormalities did not differ from subjects without these pathologic findings in terms of their age, gender or disease duration. No significant correlation was found between LV function assessed by rest echocardiography and SPECT, CACS or ECG exercise test results.

The SPECT study revealed myocardial perfusion abnormalities in 25 (50.0%) patients: persistent defects in 18 (36.0%) patients, exercise-induced defects in seven (14.0%). In patients with abnormal perfusion (SSS \geq 4), SSS ranged from 4 to 10 (median 6). Mild perfusion defects (SSS 4–8) were observed in 22 (88%) patients, moderately abnormal defects (SSS 9–13) in three (12%). The distribution of the numbers of persistently or exercise-induced underperfused LV myocardial segments is shown in Table 3.

Coronary calcifications were present in 12 (24%) patients. The number of atherosclerotic calcified plaques ranged from 1 to 23 (median 4), its volume 2 — 761.8 (median 23.6) mm³. Calcium scores ranged from 1 to 843.2 (median 23.15).

Table 3. Distribution of numbers of underperfused left ventricular myocardial segments in systemic lupus erythematosus patients studied (SPECT study)

No. of underperfused myocardial segments	Patients with perfusion defects	
	Persistent	Exercise-induced
0	32 (64%)	43 (86%)
1	—	2 (4%)
2	6 (12%)	—
3	11 (22%)	4 (8%)
4	—	1 (2%)
5	1 (2%)	—

Table 4. Distribution of perfusion abnormalities (SPECT) and coronary artery calcifications (CACS) in individual coronary arteries

Coronary artery	Patients with perfusion abnormalities (SPECT)	Patients with coronary artery calcifications (CACS)
LAD	17 (68%)	6 (49%)
RCA	3 (12%)	2 (17%)
LAD + RCA	5 (20%)	2 (17%)
LAD + Cx + RCA	—	2 (17%)

LAD — left anterior descending artery; RCA — right coronary artery; Cx — circumflex artery

The distribution of perfusion abnormalities and coronary calcifications among the particular coronary arteries is shown in Table 4.

All patients with positive ECG exercise tests showed myocardial perfusion defects in SPECT study. Myocardial perfusion abnormalities and coronary calcifications were both present in seven (14%) patients. In 18 (36%) patients, SPECT abnormalities were isolated (calcium score = 0). On the other hand, in five (10%) patients with mild calcium deposits (1–3 plaques, calcium score 4.4–35.1, median 11), no SPECT abnormalities were detected.

The SPECT results correlated with SLE activity: mean SLEDAI score in patients positive in SPECT was 6.16 ± 5.03 as compared with patients with normal perfusion (SLEDAI 3.79 ± 2.06 , $p = 0.04$).

The number of patients with elevated levels of total and LDL cholesterol was comparable in the group with pathological results of SPECT or CACS ($n = 6$ out of 30; 20%) and in the group with normal SPECT or CACS results ($n = 6$ out of 20; 30%, NS).

Compared to the SPECT study, the ECG exercise test had 68% sensitivity and 100% specificity in the diagnosis of myocardial ischaemia, while CACS showed only 28% sensitivity and 58% specificity.

During five years of follow-up, clinical symptoms of myocardial ischaemia developed in three (6%) patients (SLEDAI score at inclusion 6–10, median 8, APS diagnosed in one of them). In one patient who initially showed myocardial perfusion defects (in three myocardial segments, SSS = 9) and highest observed calcium score (843.2), the CCS II class symptoms of myocardial ischaemia were observed. This patient was referred for coronary angiography, however the examination was not performed due to the onset of severe anaemia. The patient died three months later. In the two other patients who also previously showed perfusion defects and calcium deposits, CCS I class symptoms developed; coronary angiography was performed and showed haemodynamically insignificant thin wall calcified plaques. All the remaining 47 patients showed no clinical signs of myocardial ischaemia during the five-year follow-up.

Mean value of the SLEDAI score remained unchanged during the follow-up period. The SLE flare (SLEDAI increase ≥ 3) was observed in five patients: in three due to the onset of the clinical symptoms of myocardial ischaemia, and in two due to the onset of haematuria.

DISCUSSION

In the general population, the detection of subclinical CAD helps to identify individuals at high risk of future CV events [15]. However, the best diagnostic method of subclinical CAD detection in SLE patients has not been yet identified. Coronary angiography is an invasive method and cannot be used for screening. The ECG exercise test gives insufficient data due to low sensitivity (68%) and specificity (77%): approximately 32% of subjects with ischaemia are missed by this method [2]. Accordingly, ECG exercise test was found to be

insufficient to diagnose CAD in 22 SLE females [16]. Similarly, LV wall motion abnormalities are visible in resting echocardiography only in survivors of myocardial infarction if at least 20% of muscle thickness is not viable.

Previous studies have demonstrated the high prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in patients with CAD [3, 17]. This non-invasive tool shows excellent sensitivity (91–100%) for the detection of ischaemia [3, 4]. For this reason, we compared several non-invasive diagnostic techniques for coronary disease detection in SLE patients with SPECT as a reference method.

Our study supports previously published data showing high frequency of myocardial perfusion defects detected by SPECT in SLE patients [18–21]. We saw these defects in 50% of patients, despite normal resting ECG recordings and the lack of any myocardial ischaemia clinical symptoms or LV wall motion abnormalities. Perfusion abnormalities were predominantly observed both at rest and during exercise, indicating persistent myocardial injury. In most of the patients, the number of underperfused LV segments was low (Table 3) and showed mildly abnormal perfusion (SSS = 4–8). It is, however, well established that the presence of even small perfusion defects by SPECT strongly affects prognosis [22, 23]. Of our 25 patients with perfusion defects, only in 17 (68%) did ECG exercise test show myocardial ischaemia, thereby confirming the low sensitivity of exercise ECG for CAD detection. Rest ECG and LV segmental wall motion evaluation by echocardiography were even less sensitive, showing no pathology at all.

Besides the presence of myocardial perfusion defects, 24% of our asymptomatic SLE patients manifested atherosclerosis in coronary arteries by MDCT. Coronary vessels are most frequently affected by calcifications. In a recently published study of 50 SLE patients [24], the frequency of atherosclerotic plaques observed in MDCT was highest in the coronary arteries (42% of patients with calcifications), followed by the carotid arteries (24% of patients with calcifications). Calcium scoring has been studied extensively over the past decade for predicting outcome in generally asymptomatic subjects at intermediate clinical risk for CAD [5, 6]. It has been shown that coronary calcium deposits provide independent prediction for short- and long-term cardiac events [7, 25, 26].

Even in patients with normal SPECT results, increased CACS identifies subjects at high long-term cardiac risk [7]. A CACS of 0 identifies a very low risk cohort, even among clinically high-risk groups, such as diabetic patients [27].

The factors that cause myocardial perfusion defects and premature atherosclerosis in SLE patients are not clearly defined. Interestingly, in our study hypercholesterolaemia did not differentiate SLE patients with and without coronary calcifications or myocardial perfusion defects. It has been suggested that antiphospholipid autoantibodies accompanying

SLE may promote thrombotic events in coronary circulation and foster the development of atherosclerosis [1]. Thrombi formed in the coronary microcirculation might lead to perfusion defects in small regions of the myocardium. Such small defects, localised predominantly in the segments supplied by the left anterior descending artery, were observed in our study. On the other hand, we never observed a pattern characteristic for classical CAD (closed epicardial artery), manifested by larger, sharp-edged defects in the supplied region.

Coronary circulation disturbances due to microthrombosis would also be in line with the differences between our SPECT and CACS results. Of 25 patients with myocardial perfusion defects, coronary calcified plaques were present in only seven (28%). Thus, most of the perfusion defects observed in the SPECT study (18 [72%] patients) were not related to classical atherosclerotic lesions. Interestingly, a single study in SLE patients after myocardial infarction showed in most cases angiographically normal coronary arteries [28]. While an intracoronary thrombus may dissolve in time, classical coronary calcified plaques persist and should be detected during coronary angiography. Thus, it is possible that SPECT shows myocardial ischaemia caused rather by SLE-specific factors, such as thrombosis, that cannot be detected by CACS. Besides microthrombosis, the other factor that may influence myocardial perfusion abnormalities in SLE is vasculitis caused by circulating immunologic complexes.

During five years of follow-up, three (6%) patients manifested clinical symptoms of myocardial ischaemia. Such a low incidence of clinically significant myocardial ischaemia may be explained by the low CACS seen in our group. Significant worsening of prognosis related to increased number of cardiac events (up to > 50% of patients during a 12-years observation) has been described in subjects with a calcium score > 400 [7], while the median calcium score in our group was 23.15. Still, in all three patients with the onset of clinical symptoms during follow-up, SPECT and CACS performed at inclusion already showed perfusion defects and calcium deposits in coronary arteries. The single patient with CCS II class symptoms who died during the observation period had the highest observed calcium score (843.2) and SPECT perfusion defects in three myocardial segments with SSS = 9. In both patients with the CCS I class symptoms, coronary angiography showed thin wall calcified lesions. In keeping with our findings, data from the American LUMINA cohort [29] identified the presence of CV disease (endocarditis, angina, conduction defects, congestive heart failure) in only 6.8% of SLE patients.

Despite the low incidence of symptomatic CAD in our study, the prognostic importance of SPECT and CACS examinations must be emphasised. Although in one study of eight SLE subjects, positive in SPECT, coronary angiography showed normal epicardial vessels [20], in another study atherosclerotic plaques were documented in 38% of patients with

myocardial perfusion defects [4]. Results obtained in a group of 1,126 apparently healthy subjects showed that SPECT and CACS examinations are independent and complementary predictors of short- and long-term prognosis, and that the integration of CACS results with those of SPECT could improve risk prediction in a group of generally asymptomatic patients without clinically apparent CAD [7]. To some extent, our study corroborates those results showing that ischaemic heart disease symptoms occur in patients with both SPECT and CACS abnormalities.

CONCLUSIONS

In about half of relatively young, mostly female, SLE patients SPECT shows myocardial perfusion defects, with coronary calcifications present in one quarter of them. While resting ECG and echocardiography may not reveal any pathology, ECG exercise test is able to identify patients with myocardial perfusion defects with 68% sensitivity and 100% specificity. In patients with negative SPECT, the short-term prognosis is good, while in patients with perfusion defects and coronary calcifications, the clinical symptoms of myocardial ischaemia could appear. However, at low calcium score (< 150), the short-term risk of significant atherosclerosis progression is low.

This study was supported by a grant No. N40201231/0460 from the Polish Ministry of Science and Higher Education.

Conflict of interest: none declared

References

1. Bruce IN. "Not only... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2005; 44: 1492–1502.
2. Froelicher VF, Myers J. Exercise and the heart. 3rd Ed. W.B. Saunders, Philadelphia 1999.
3. Wackers FJ, Soufer R, Zaret B. Nuclear cardiology. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P ed. Heart disease. 6th Ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2001: 288.
4. Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 3169–3175.
5. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1860–1870.
6. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1336–1345.
7. Chang SM, Nabi F, Xu J et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1872–1882.
8. Smolen J, Weisman M. Connective tissue disorders. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M eds. *Rheumatology*. Mosby Elsevier, Philadelphia 2008: 1205–1485.
9. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus*, 1999; 8: 586–595.

10. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 827–832.
11. Swadzba J, de Clerck LS, Stevens WJ et al. Anticardiolipin antibodies, anti-b2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol*, 1997; 24: 1710–1715.
12. Pengo V, Tripodi A, Reber G et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*, 2009; 7: 1737–1740.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 295–306.
14. Permarheum SLEDAI Calculator: www.permarheum.org/SLEDAI.html.
15. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1995; 92: 720–726.
16. Czuszyńska Z, Romanowicz G. Myocardial perfusion in women with systemic lupus erythematosus and no symptoms of coronary artery disease. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2004; 7: 171–174.
17. Heller GV, Herman SD, Travin MI et al. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 1202–1208.
18. Lin CC, Ding HJ, Chen YW et al. Usefulness of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in detection of cardiovascular involvement in patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Int J Cardiol*, 2003; 92: 157–161.
19. Lin JJ, Hsu HB, Sun SS et al. Single photon emission computed tomography of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus — a preliminary report. *Jpn Heart J*, 2003; 44: 83–89.
20. Schillaci O, Lagana B, Danieli R et al. Technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med*, 1999; 26: 713–717.
21. Zakavi SR, Jokar MH, Kakhki VRD et al. Significance of abnormal myocardial perfusion scintigraphy in young adult patients with SLE. *Ann Nucl Med*, 2009; 23: 725–728.
22. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D et al. Long term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1,137 patients with 6-year follow-up. *Circulation*, 1999; 100: 1521–1527.
23. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 98: 190.
24. Yiu KH, Wang S, Mok MY et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2009; 36: 2212–2217.
25. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*, 2010; 303: 1610–1616.
26. Uebles C, Becker A, Griesshammer I et al. Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring — long-term follow-up. *Radiology*, 2009; 252: 682–690.
27. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1663–1669.
28. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME et al. Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow up study. *J Rheumatol*, 2004; 31: 2402–2407.
29. Pons-Estel GJ, Gonzales LA, Zhang J et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multicenter US cohort. *Rheumatology*, 2009; 48: 817–822.

Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus

W Plazak¹, K Gryga², M Milewski², M Podolec³, M Kostkiewicz¹, P Podolec¹ and J Musiał²

¹Department of Cardiac and Vascular Diseases, The John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; ²Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; and ³Department of Coronary Heart Disease, The John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Conventional risk factors of coronary artery disease fail to explain the increased frequency of cardiovascular morbidity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The study was conducted to determine possible association between the heart structure and function abnormalities with established prognostic value assessed by non-invasive imaging techniques and markers of autoimmune and inflammatory phenomena typical for SLE. Echocardiography and single photon emission computerized tomography (SPECT; Tc-99m-MIBI) at rest were performed in 60 SLE patients in a stable clinical condition of their disease. Laboratory evaluation included serum levels of C-reactive protein (CRP), complement C3c and C4 components and antiphospholipid antibodies (aPL). The latter included serum anticardiolipin (aCL) and anti- β 2-glycoprotein I (anti β 2GPI) antibodies, both of IgG and IgM class, and lupus anticoagulant (LA) in plasma. Echocardiography revealed pathologic thickening of valvular leaflets and/or pericardium in more than 60% of patients. Right ventricular systolic pressure (RVSP) was elevated (>30 mmHg) in 16.7%. Myocardial perfusion defects were present in 36.7% of patients, despite normal ECG recordings and a lack of clinical symptoms of myocardial ischaemia. There was a significant association between thickening of valvular leaflets and/or pericardium and high CRP and low C3c and C4 concentrations. On the other hand, increased RVSP and the presence of myocardial perfusion defects were associated with the presence of anticardiolipin and anti β 2GPI antibodies of the IgG class. Increased anticardiolipin IgG levels predicted perfusion defects in SPECT study with 100% sensitivity and 68% specificity, whereas elevated anti β 2GPI IgG levels predicted RVSP elevation (>30 mmHg) with 100% sensitivity and 78% specificity. In stable SLE patients pericardial and valve abnormalities may be associated with markers of an ongoing inflammation. Also, pulmonary systolic pressure elevation and myocardial perfusion defects are combined with elevated levels of anticardiolipin and anti β 2GPI antibodies of the IgG class. These results indicate that even clinically silent pulmonary hypertension and myocardial perfusion defects in SLE patients could be causally related to the presence of antiphospholipid antibodies. *Lupus* (2011) **20**, 936–944.

Key words: autoimmune diseases; echocardiography; perfusion scintigraphy; SPECT; systemic lupus erythematosus

Objective and aim of the study

The course and prognosis of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are highly dependent on their clinical phenotype. At

present, main causes of death in SLE include cardiovascular, renal and pulmonary disease,¹ with heart involvement being one of the main factors shortening patients' survival.¹

The frequency of heart involvement in SLE patients can differ, depending on whether clinical manifestations (5–10% of patients) or objective data on subclinical cardiac involvement (75–95% of patients) are analysed.² Nowadays, subclinical cardiac pathology could be easily and objectively evaluated using two

Correspondence to: Wojciech Plazak, MD PhD, Department of Cardiac and Vascular Diseases, The John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, ul. Pradnicka 80, 31-202 Krakow, Poland

Email: wplazak@szpitaljp2.krakow.pl

Received 16 November 2010; accepted 14 January 2011

complementary non-invasive methods: echocardiography – a sensitive tool for assessing the heart structure and function, and perfusion scintigraphy – with which blood flow abnormalities through the myocardium can be detected.³

Interestingly, while conventional risk factors of coronary artery disease (diabetes, hypertension, tobacco use, hyperlipidaemia, sedentary lifestyle) are common in SLE patients, they alone fail to explain the increased frequency of cardiovascular morbidity in this group of subjects.^{4–6} Thus, other factors should be sought and analysed, e.g. the possible role of ongoing autoimmune inflammatory reactions, shown previously to influence valvular pathology.⁷ It is not known if they might have an impact on any possible myocardial perfusion abnormalities. Assessment of such possible associations might be of importance for an individual patient, as even asymptomatic or mild cardiac involvement in SLE has been shown to influence the prognosis.⁸

Heart valve abnormalities are a frequent finding in SLE patients.⁹ Probably less important prognostically, they have often been associated with the presence of antiphospholipid antibodies.^{10,11} This association is, however, not specific and for that reason heart valve abnormalities in SLE are not included in classification criteria for the antiphospholipid syndrome.¹²

This study was conducted to investigate the possible associations between laboratory markers of inflammation and autoimmunity and the heart structure and function abnormalities as assessed by echocardiography and single photon emission computerized tomography (SPECT) in SLE patients.

Materials and methods

The study was performed in 60 patients treated for SLE in the Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. All patients fulfilled at least four ACR classification criteria for SLE^{13,14} and were in stable clinical condition (no need for immunosuppressive therapy intensification, i.e. current immunosuppressive drug dose increase or introduction of an additional immunosuppressive drug within last 3 months). Patients with diagnosed cancer, clinical symptoms of heart failure (NYHA III or IV class), renal failure (creatinine clearance <30 ml/min) and/or respiratory failure were excluded from the study.

In all patients echocardiography (Toshiba Aplio SSA-770 Ultrasound System, Toshiba, Japan) and SPECT examination at rest (ECAM Gamma Camera, Siemens, Germany) were performed.

The following parameters were determined by echocardiography: left ventricle diastolic and systolic dimensions, its ejection fraction (Simpson method), thickness of the walls in diastole, left atrium diameter, right ventricle diastolic diameter, ascending aorta diameter, E and A mitral and tricuspid inflow velocity, valvular pressure gradients and regurgitation assessment. Right ventricle systolic pressure (RVSP) was calculated from the velocity of tricuspid regurgitant jet (V_{tr}) according to the equation $RVSP = 4 V_{tr}^2 + 10$ mmHg. RVSP is almost equal to pulmonary systolic pressure in patients without pulmonary stenosis. RVSP elevation was defined as >30 mmHg. Also, the thickness of pericardium and the presence of pericardial effusion were assessed.

In the SPECT study a 25–40 mCi dose of Tc-99m sestamibi was injected (the actual patient dose was modified based on patients' weight). The SPECT was performed using a circular 180° acquisition for 60 projections at 20 seconds per projection. Myocardial perfusion was evaluated in 17 left ventricle myocardial segments. The number of segments with rest (persistent) perfusion defects was assessed by visual interpretation.

Then standard laboratory tests were performed. Antinuclear antibodies (ANA) and their titre were assessed by indirect immunofluorescence (Hep-2 cells; Euroimmun GmbH, Lubeck, Germany). The type of ANA was identified by immunoblotting (Euroline System, Euroimmun GmbH, Lubeck, Germany). Additionally, the levels of C-reactive protein (CRP; high-sensitivity) and complement system C3c and C4 factors were determined by nephelometry (Siemens, Germany).

Serum levels of anticardiolipin (aCL) and anti β 2GPI antibodies (of both IgG and IgM class) were measured using home-made ELISA with Sapporo standard for anti β 2GPI antibody measurements (HCAL for IgG, EY2C9 for IgM), as previously described.¹⁵ The values exceeding the 99th percentile of a healthy population sample were considered positive.

Lupus anticoagulant (LA) was determined in accordance with the three-step procedure recommended by the International Society on Thrombosis and Haemostasis.¹⁶

Informed consent was obtained from each patient. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Jagiellonian University in Krakow.

Statistical analysis was performed using Statistica Six Sigma software (StatSoft Inc, USA). All numerical data were expressed as mean values \pm standard deviation or as proportions. Continuous variables were compared by the *t*-test. The level for statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

In our group of 60 patients, 54 (90%) were females and 6 (10%) males, aged 20–73 years (mean: 51.8 years). The duration of the disease at the time of examination ranged from 2 to 32 years (mean: 15.5 years). Three patients were previously diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS) based on the revised APS classification criteria.¹² One of these three suffered from an objectively confirmed pulmonary embolism. There were two tobacco smokers; none of the patients was obese. History revealed arterial hypertension in three subjects. ECG recordings were normal in all patients. The results of peripheral blood count, serum sodium, potassium, glucose, creatinine and urinalysis were all normal. The distribution of the patients according to their SLEDAI score¹⁷ is shown in Table 1. The main complaints at inclusion were arthralgias and among laboratory findings low complement levels and increased ANA titres; see below). Immunosuppressive treatment included: methylprednisolone in 32 (53.4%) subjects, prednisone in two (3.3%), chloroquine

derivate in five (8.3%), azathioprine in four (6.7%), cyclophosphamide in 3 (5%) and methotrexate in two (3.3%). The remaining patients ($n=12$; 20.0%) did not use any immunosuppressive drugs in the last 12 months of observation. Other treatment included angiotensin-converting enzyme inhibitors in four (6.7%) subjects, beta blockers in three (5%) and calcium channel blockers in two (3.3%).

The presence of autoantibodies identified in the patients examined as well as the concentrations of CRP and complement C3c and C4 components are shown in Table 2.

The echocardiographic examination revealed normal left ventricle diameters in all but two patients and normal ejection fraction in all of them (Table 3). In contrast, mitral inflow E/A ratio showed diastolic left ventricular dysfunction in 16 (26.7%) patients: in three patients a pseudonormal inflow pattern was observed, indicating advanced diastolic dysfunction, while in 13 patients a significantly decreased E/A ratio ($E/A < 1$) was shown, which reflected relaxation impairment (Table 3). This diastolic left ventricular dysfunction was present despite normal left ventricle muscle thickness: interventricular septum or posterior wall hypertrophy was present in only two patients (Table 3).

Echocardiography showed frequent mitral and aortic leaflet thickening; more than 60% of patients showed changes visible by standard echocardiography (Table 4). Moreover, pericardial thickening and/or pericardial effusion (2–12 mm) was frequent in this group (Table 4). No clinically significant valvular stenosis was observed.

Clinically relevant mitral regurgitation (\geq second degree) was present in only one patient. Tricuspid insufficiency was observed more frequently, but it was a result of right ventricular systolic pressure elevation rather than the valve disease itself (Table 4). Left ventricle diastolic dysfunction and mitral insufficiency resulted in dilation of the left atrium in six patients (Table 4). Aortic diameters were within the normal range in all patients.

RVSP was elevated (>30 mmHg) and right ventricle dilated in 16.7% of patients (Table 4).

The SPECT study revealed myocardial perfusion defects in 22 (36.7%) patients. The distribution of the non-perfused left ventricle myocardial segments in these patients is shown in Table 5.

In patients with pericardial and/or valvular leaflet thickening, levels of CRP were significantly higher than in patients with a normal

Table 1 SLEDAI score in SLE patients at the time of study

<i>SLEDAI score</i>	<i>Number (%) of patients</i>
0	1 (1.7%)
2	18 (30.0%)
4	18 (30.0%)
5	7 (11.7%)
6	6 (10.0%)
8	6 (10.0%)
9	1 (1.7%)
10	1 (1.7%)
12	1 (1.7%)
20	1 (1.7%)

Table 2 Autoantibodies and other laboratory parameters in SLE patients studied

	Range (mean \pm SD)	Number (%) of patients with out-of-range values
ANA (titre)	0–1/20,480	56 (93.3%)
C3c (g/L)	0.43–1.39 (0.90 \pm 0.25)	32 (53.3%)
C4 (g/L)	0.02–0.26 (0.13 \pm 0.05)	16 (26.7%)
CRP (mg/L)	0.18–41.70 (4.16 \pm 7.40)	11 (18.3%)
LA	–	11 (18.3%)
aCL IgG (RU/ml)	0.68–121.56 (14.4 \pm 20.3)	20 (33.3%)
aCL IgM (RU/ml)	1.62–52.93 (12.1 \pm 10.6)	26 (43.3%)
anti β 2GPI IgG (RU/ml)	0.16–95.33 (3.8 \pm 15.3)	8 (13.3%)
anti β 2GPI IgM (RU/ml)	0.14–21.66 (2.2 \pm 3.7)	24 (40%)

ANA: antinuclear antibodies, CRP: C-reactive protein (elevated value for CRP: > 5 mg/L; decreased values for C3c: <0.9 g/L, for C4: <0.1 g/L), LA: lupus anticoagulant, aCL: anticardiolipin antibodies (cut-off value for IgG: >20 RU/ml, for IgM: >30 RU/ml; see *Materials and methods*), anti β 2GPI: anti β 2-glycoprotein I antibodies (cut-off value for IgG: >3 RU/ml, for IgM: >2.6 RU/ml; see *Materials and methods*).

Table 3 Echocardiographic data of left ventricle structure and function

	Range (mean \pm SD)	Number (%) of patients with abnormal findings
LVEDD (mm)	34–57 (45.4 \pm 4.8)	2 (3.3%)
LVESD (mm)	23–45 (31.4 \pm 4.8)	0
LVEF (%)	56–75 (64.6 \pm 3.9)	0
E/A	0.64–2.17 (1.29 \pm 0.4)	16 (26.7%)
IVS (mm)	6–13 (8.9 \pm 1.3)	2 (3.3%)
PW (mm)	7–13 (8.7 \pm 1.3)	2 (3.3%)

LVEDD: left ventricle end-diastolic diameter, LVESD: left ventricle end-systolic diameter, LVEF: left ventricle ejection fraction, E: early diastolic mitral inflow, A: mitral inflow during atrial contraction, IVS: interventricular septum, PW: posterior wall of the left ventricle. Left ventricle dilation is defined as LVEDD >56 mm. Muscle hypertrophy is defined as IVS or PW thickness >12 mm.

Table 4 Echocardiographic changes in the SLE patients studied

	Value (mean \pm SD)	Number (%) of patients with pathology
Mitral leaflet thickening	–	36 (60%)
Aortic leaflet thickening	–	38 (63.3%)
Mitral regurgitation \geq 2nd degree	–	1 (1.7%)
Tricuspid regurgitation \geq 2nd degree	–	11 (18.7%)
Pericardium thickening	–	36 (60%)
Pericardial effusion	–	16 (43.3%)
Left atrium (mm)	24–45 (33.0 \pm 5.6)	6 (10%)
RVSP (mmHg)	21–55 (27.3 \pm 5.8)	10 (16.7%)
RV (mm)	21–40 (26.9 \pm 4.6)	10 (16.7%)

RV: right ventricle, RVSP: right ventricle systolic pressure. Left atrium dilation is defined as >40 mm. RV dilation is defined as >30 mm in parasternal view. RVSP elevation is defined as >30 mmHg.

echocardiographic picture of pericardium and heart valves (Figure 1). Interestingly, pericardium and/or valvular leaflets were thickened in all patients suffering from SLE for 8 years and longer. Patients with such abnormalities also showed lower C3c and C4 concentrations as compared with SLE patients with no pericardial

and/or valvular changes (Figure 1). Moreover, when compared with subjects with a normal echocardiographic picture of pericardium and heart valves (aCL IgG 10.35 \pm 13.5 RU/ml, anti β 2GPI IgG 0.75 \pm 1.52 RU/ml), in patients with pericardial and/or valvular leaflet thickening the tendency to higher (but statistically not

Table 5 SPECT study. The distribution of the numbers of non-perfused left ventricle myocardial segments in SLE patients

Number of non-perfused myocardial segments	Number (%) of patients
0	38 (63.3%)
2	7 (11.7%)
3	13 (21.7%)
5	2 (3.3%)

significant) levels of aCL IgG (15.70 ± 12.03 RU/ml) and anti β 2GPI IgG (4.68 ± 7.5 RU/ml) antibodies was observed.

Interestingly, in patients with elevated right ventricular systolic pressures, as well as in patients with perfusion defects revealed by the SPECT, levels of aCL IgG and anti β 2GPI IgG antibodies were significantly higher than in subjects without such abnormalities (Figures 2 and 3). Levels of IgM class of both antibodies did not differ between these patients.

Elevated RVSP and myocardial perfusion defects also tended to be more frequent in patients positive for lupus anticoagulant [LA (+): RVSP elevation in four (36.4%) patients, perfusion defects in six (54.5%); LA (-): RVSP elevation in six (12.2%) patients, perfusion defects in 16 (32.6%)]. However, the difference did not reach the statistical significance, most probably due to the low number of LA-positive patients.

In all three patients with confirmed APS valvular thickening present, RVSP was elevated (30–40 mmHg) and rest perfusion defects were observed in the SPECT study.

Antinuclear antibodies, present in 93.3% of patients (Table 2), did not correlate with the results of echocardiographic examination or the SPECT.

Elevated levels of aCL IgG (>20 RU/ml) showed high (100%) sensitivity for the detection of patients with myocardial perfusion defects, while elevated anti β 2GPI IgG levels (>3 RU/ml) were equally highly sensitive for discrimination of patients with elevated RVSP (Table 6).

Discussion

The major finding of this study is the association of pulmonary hypertension and myocardial perfusion abnormalities with the presence of antiphospholipid antibodies and the influence of an

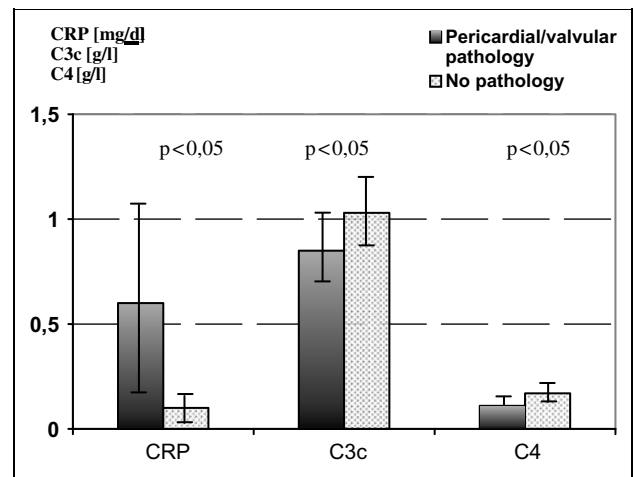


Figure 1 Pericardial/valvular pathology and inflammatory markers in SLE patients.

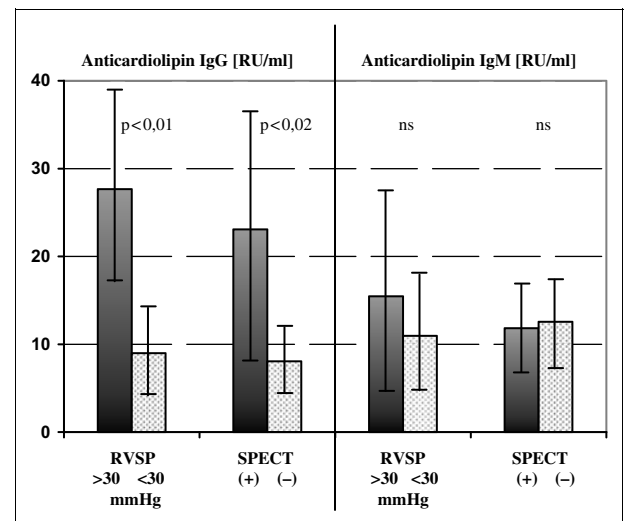


Figure 2 The relation between anticardiolipin autoantibodies (IgG and IgM) with right ventricle systolic pressure (RVSP) and the presence of perfusion defects (SPECT) in SLE patients. (+): perfusion defects present, (-): perfusion defects absent.

ongoing inflammation on heart valve and pericardial abnormalities.

At the same time, we confirmed the already published data showing a high proportion of SLE patients with valvular leaflet and/or pericardium thickening and myocardial perfusion abnormalities as demonstrated by the SPECT study.^{18,19}

An echocardiographic examination of SLE patients showed normal left ventricle systolic function, but in about one-third of them diastolic left ventricle dysfunction was observed.

Table 6 The sensitivity and specificity of an abnormal laboratory finding in the detection of heart pathology in SLE patients

	Pericardial or valvular leaflet thickening	RVSP >30 mmHg	Myocardial perfusion defect by SPECT
CRP >5 mg/L	Sensitivity 80% Specificity 38%	n.s.	n.s.
C3c <0.9 g/L	Sensitivity 68% Specificity 47%	n.s.	n.s.
C4 <0.1 g/L	Sensitivity 81% Specificity 46%	n.s.	n.s.
Anticardiolipin IgG >20 RU/ml	n.s.	Sensitivity 86% Specificity 80%	Sensitivity 100% Specificity 68%
Antiβ2GPI IgG >3 RU/ml	n.s.	Sensitivity 100% Specificity 78%	Sensitivity 80% Specificity 63%

RVSP: right ventricle systolic pressure, SPECT: single photon emission computerized tomography, n.s.: not significant.

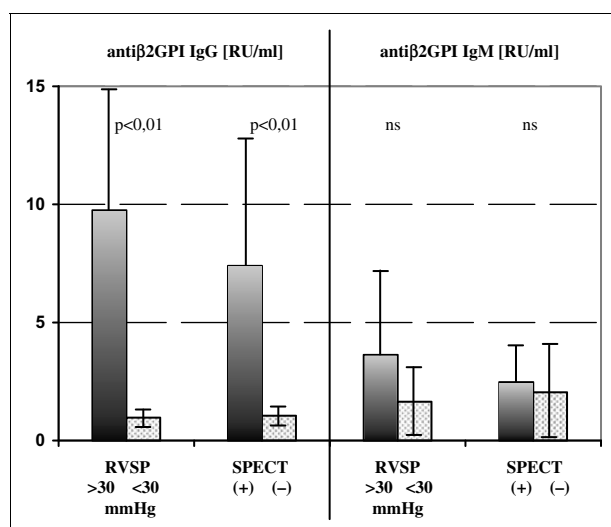


Figure 3 The relation between antiβ2GPI autoantibodies (IgG and IgM) with right ventricle systolic pressure (RVSP) and the presence of perfusion defects (SPECT) in SLE patients. (+): perfusion defects present, (-): perfusion defects absent.

Diastolic failure was present despite normal left ventricle muscle thickness. It was probably due to the myocardial ischaemia observed in the SPECT study and/or subclinical myocarditis. This observation is in line with other published results, where tissue Doppler echocardiography was used.²⁰

Pericarditis and valvular involvement are the most prevalent forms of a lupus heart, present also in APS patients. Accordingly to the data showed by others,⁹ more than 60% of patients manifested pathologic thickening of valvular leaflets (Table 4). Nowadays the most common abnormality in SLE treatment is the thickening of left-sided valves. Libman–Sachs endocarditis has become rarer since the introduction of

treatment with corticosteroids.⁹ The most severe manifestation is valvular stenosis, fortunately observed only rarely: in our study in none of the patients. Valvular changes paralleled pericardium pathology.

Besides the left ventricle dysfunction and valve abnormalities, the right ventricle and pulmonary pathology forms a second significant factor that influences the prognosis in SLE patients.²¹ The literature suggests that in autoimmune diseases even slight changes in pulmonary circulation lead to a significant decrease in physical activity capacity.²² Thus, elevated (>30 mmHg) RVSP, observed in 16.7% of our patients, resulting in enlargement of the right ventricle, may be prognostically important.

Our findings corroborate published reports^{18,19} which showed the presence of myocardial perfusion abnormalities in SLE patients at rest. These abnormalities were detected by SPECT, despite normal ECG recordings and lack of clinical symptoms of myocardial ischaemia. In most of our patients the number of left ventricle non-perfused segments was low (two to three). It should be stressed, however, that such presence of perfusion defects in the SPECT strongly affects the prognosis in non-SLE populations.^{23,24}

Although antiphospholipid antibodies are associated with arterial and venous thrombosis,²⁵ the extent to which they might influence other clinical manifestations of SLE is either controversial or uncertain. In our study the elevated levels of both aCL IgG and antiβ2GPI IgG have been associated with an increase in right ventricular systolic pressure (Figures 2 and 3; Table 6). To the best of our knowledge, this is the first such report showing an association between elevated levels of the antiphospholipid antibodies of the IgG class and pulmonary

artery hypertension in a stable, otherwise unselected group of SLE patients. Recently, Cefle et al.²⁶ showed a higher frequency of positive aCL in 10 SLE patients with pulmonary hypertension as compared with 97 SLE patients with normal pulmonary pressure, but in that study echocardiography was performed only in patients with clinical or radiological symptoms, suggesting pulmonary hypertension and the precise levels of aCL were not reported. In another study of 39 mixed connective tissue disease patients, the presence of pulmonary hypertension was associated with higher levels of anti β 2GPI antibodies.²⁷ Interestingly, the SPECT examination also revealed an association between elevated levels of aCL IgG and anti β 2GPI IgG antibodies and myocardial perfusion abnormalities. It is tempting to speculate that perfusion defects might have been a result of small, otherwise undetected thrombi formed in the coronary microcirculation, which in turn have led to the perfusion defects at rest in several small regions of the left ventricle myocardium. Of note, we never observed a pattern characteristic of classic coronary artery disease due to a closed epicardial artery, which manifests by larger, sharp-edged defects in the region supplied by a particular coronary artery. Our data are supported to some extent by the results of a large study encompassing a cohort of 380 SLE patients,²⁸ in which antiphospholipid antibodies were associated with thrombotic events, rather than with subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium scoring. A similar mechanism may be involved in aPL-mediated pulmonary pressure elevation; namely, micro-embolism/thrombosis of pulmonary microcirculation resulting in increased pulmonary resistance with RV systolic pressure elevation and RV dilation. Neither myocardial perfusion abnormalities nor pulmonary artery hypertension correlated with disease activity as assessed by the SLEDAI score.

Several studies, based on echocardiography, have reported a correlation between high aCL IgG titres and the occurrence of valvular abnormalities.^{7,10} More than 30% of SLE patients with high aPL IgG levels (>80 IU/ml) manifested mitral valve nodules, and their occurrence was lower in SLE patients with moderate aPL IgG titres (16–80 IU/ml, 20% of patients) and without aPL IgG (4% of patients).⁷ However, these results were not confirmed by others.²⁶ Interestingly, while valve thickening was reported to be present mainly in APS patients,¹¹ in our

SLE subjects it was associated rather with elevated markers of an ongoing inflammation. Elevated serum levels of CRP are an independent and powerful marker of cardiovascular events in the general population as well as in SLE patients.^{29,30} In the cohort of 637 patients from the LUMINA study² high CRP levels were associated with the occurrence of cardiovascular episodes and higher mortality. In our study elevated levels of CRP were found in patients with pericardial and/or valvular leaflet thickening (Figure 1, Table 6). These results support the possible role of CRP in heart abnormalities in SLE patients. Moreover, the importance of autoimmune inflammatory reaction in cardiac damage is supported by the association of pericardial/valvular pathology with low C3c and C4 concentrations (Figure 1). The complement system activation, manifested by a decrease in C3c and C4 levels,²⁵ is also implicated in the pathophysiology of atherosclerosis, especially in the inflammatory component of the disease.³¹ It is, then, possible that valvular changes are inflammatory in nature. Pro-inflammatory cytokines may act in a paracrine or autocrine fashion to promote the generation of pro-oxidant molecules and generate damaging free-radicals,³² followed by inflammatory cells infiltration.³³ The possible role of an ongoing, chronic inflammation in pathophysiology of valve leaflet and pericardial thickening is also supported by our observation that it somehow depends on the duration of the disease, for these abnormalities were seen in all the SLE patients suffering from lupus for eight years or longer.

If confirmed, our results may have practical implications in the management of SLE patients in the future. The elevation of pulmonary systolic pressure and presence of myocardial perfusion defects in the SPECT^{23,24,34} study are strong predictors of death in various patient populations, SLE included. Microthrombosis as their hypothesized mechanism may then call for antithrombotic prevention in antiphospholipid antibodies-positive patients. Such prevention is still rigorously discussed. It has already been reported that in asymptomatic aCL-positive patients thrombo-prophylaxis with aspirin or low-molecular weight heparin during high-risk periods (surgery, immobilization) is effective in reducing thrombotic complications.³⁵ Among asymptomatic aCL-positive SLE patients primary prophylaxis with aspirin and hydroxychloroquine may also reduce the frequency of thrombotic events.³⁶ The true value of antithrombotic

treatment on perfusion abnormalities and RV systolic pressure elevation and, consequently, on the prognosis of aCL positive SLE patients should be addressed, however, in large prospective clinical trials.

Conclusion

In a high proportion of stable SLE patients with no cardiac symptoms echocardiography and the SPECT reveal heart abnormalities which may adversely affect their prognosis. These abnormalities include perfusion defects in the myocardium and RVSP elevation. Association of both abnormalities with increased levels of IgG class antiphospholipid antibodies may suggest, at least at part, a pathogenic role of microthrombosis in coronary and pulmonary circulation. On the other hand, the most common abnormality of SLE – valvular and pericardial thickening – seemed to relate mainly to the laboratory markers of ongoing autoimmune inflammation, pointing to its possible pathogenic role in these commonly observed abnormalities.

Funding

This study was supported by the Polish Ministry of Science and Higher Education (grant number N40201231/0460).

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, *et al.* Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2550–2557.
- Pons-Estel GJ, Gonzales LA, Zhang J, *et al.* Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multicenter US cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 817–822.
- Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, *et al.* ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). *ACC/AHA Practice Guidelines; Circulation* 2003; 108: 1404–1418.
- Bessant R, Hingorani A, Patel L, *et al.* Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 924–929.
- Bruce IN, Urowitz MB, Galdman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159–3167.
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–2337.
- Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, *et al.* Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3918–3925.
- Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, *et al.* Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 683–686.
- Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2009; 62: 584–592.
- Amigo MC. The heart and APS. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 178–183.
- Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2008; 94: 1089–1101.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- Smolen J, Weisman M. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M (eds), *Connective tissue disorders. Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008. p. 1205–1485.
- Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586–595.
- Swadzba J, de Clerck LS, Stevens WJ, *et al.* Anticardiolipin antibodies, anti- β_2 -glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1710–1715.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, *et al.* Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737–1740.
- Permarheum SLEDAI Calculator, <http://www.permarheum.org/SLEDAI.html> (consulted) (accessed 15.02.2011).
- Lin CC, Ding HJ, Chen YW, *et al.* Usefulness of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in detection of cardiovascular involvement in patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Int J Cardiol* 2003; 92: 157–161.
- Lin JJ, Hsu HB, Sun SS, *et al.* Single Photon Emission Computed Tomography of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus – a preliminary report. *Jpn Heart J* 2003; 44: 83–89.
- Cacciapuoti F, Galzerano D, Capogrosso P, *et al.* Impairment of left ventricular function in systemic lupus erythematosus evaluated by measuring myocardial performance index with tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2005; 22: 315–319.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. In: Braun-Falco O (ed.), *Diseases of connective tissue*. Dermatology, Berlin: Springer-Verlag, 2000. p. 789.
- Kovacs G, Maier R, Aberer E, *et al.* Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881–886.
- Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999; 100: 1521–1527.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, *et al.* Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535–543.

- 25 Wiik AS, Fritzler MJ. Rheumatology. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M (eds), *Laboratory tests in rheumatic disorders*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2008. p. 219–232.
- 26 Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 2009; December 11, Epub ahead of print.
- 27 Hasegawa EM, Caleiro MT, Fuller R, Carvalho JF. The frequency of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Lupus* 2009; 18: 618–621.
- 28 Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res* 2004; 114: 593–595.
- 29 Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 144: 233–238.
- 30 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–843.
- 31 Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 2003; 15: 519–527.
- 32 Tomita M, Dragoman M, Worcester H, Conran P, Santoro TJ. Proinflammatory cytokine genes are constitutively overexpressed in the heart in experimental systemic lupus erythematosus: a brief communication. *Exp Biol Med* 2004; 229: 971–976.
- 33 Silbiger JJ. The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1100–1108.
- 34 Haas C. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188: 985–997.
- 35 Giron-Gonzales JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004; 31: 1560–1567.
- 36 Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2042–2048.

Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients

Wojciech Plazak · Mieczysław Pasowicz · Magdalena Kostkiewicz ·
Jakub Podolec · Lidia Tomkiewicz-Pajak · Jacek Musiał · Piotr Podolec

Received: 4 March 2011 / Revised: 23 May 2011 / Accepted: 21 June 2011 / Published online: 10 July 2011
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Objective Conventional risk factors for coronary artery disease fail to explain the increased frequency of cardiovascular morbidity in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. This study was conducted to determine the possible influence of autoimmune and inflammatory phenomena markers on coronary artery calcifications and myocardial perfusion abnormalities in SLE patients.

Materials and methods Multi-detector computed tomography (MDCT)-based coronary calcium scoring and single photon emission computerized tomography (SPECT) studies (Tc-99m sestamibi) were performed in 60 SLE patients in stable clinical condition, without a prior history of coronary artery disease. Laboratory evaluation included serum C-reactive protein (CRP), complement C3c and C4 components and antiphospholipid antibodies (aPL). The latter

included anticardiolipin (aCL) and anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) antibodies, of both IgG and IgM classes, and lupus anticoagulant (LA) in plasma.

Results SPECT revealed persistent perfusion defects in 22 (36.7%) patients and exercise-induced defects in eight (13.3%), while MDCT revealed coronary calcifications in 15 (25%). Calcium scores ranged from 1 to 843.2 (mean 113.5 ± 259.7). No association was found between conventional coronary artery disease risk factors (obesity, hypertension, tobacco use, hyperlipidaemia, diabetes) nor CRP, C3c or C4 levels and coronary calcifications or myocardial perfusion defects. On the contrary, in patients with these pathologies, augmented autoimmunization was found, reflected by increased aCL IgG and anti β 2GPI IgG levels. In patients with aCL IgG >20 RU/ml or anti β 2GPI IgG >3 RU/ml, the relative risk of coronary calcification formation was 4.1 compared to patients with normal values. Accordingly, in LA-positive patients the relative risk of coronary calcification formation was 4.4 compared to LA-negative patients.

Conclusions Conventional risk factors for coronary artery disease as well as markers of an ongoing inflammation did not show any association with perfusion defects and/or coronary artery calcifications in SLE patients. On the contrary, calcified atherosclerotic plaques and myocardial perfusion defects were observed mainly in patients with elevated levels of anticardiolipin and a β 2GPI antibodies of the IgG class. It might be speculated that coronary artery calcifications and perfusion defects are a result of antiphospholipid antibodies-induced coronary artery microthrombosis.

Responsible Editor: John Di Battista.

W. Plazak (✉) · M. Kostkiewicz · L. Tomkiewicz-Pajak ·
P. Podolec

Department of Cardiac and Vascular Diseases, The John Paul II
Hospital, Jagiellonian University Medical College,
ul. Pradnicka 80, 31-202 Krakow, Poland
e-mail: wplazak@szpitaljp2.krakow.pl

M. Pasowicz
Center for Diagnosis, Prevention and Telemedicine,
The John Paul II Hospital, Jagiellonian University
Medical College, Krakow, Poland

J. Podolec
Cardiovascular Intervention Center, The John Paul II Hospital,
Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

J. Musiał
Department of Internal Medicine, Jagiellonian University
Medical College, Krakow, Poland

Keywords Systemic lupus erythematosus ·
Autoimmune diseases · Coronary calcification ·
Atherosclerosis · MDCT · SPECT · Perfusion scintigraphy

Introduction

Objectives

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a generalized autoimmune disease, in which a diffuse, chronic inflammatory reaction plays an important etiological role. Nowadays, the mortality of SLE patients is influenced by increased occurrence of severe cardiovascular complications [1].

Conventional risk factors for coronary artery disease (diabetes, hypertension, tobacco use, hyperlipidaemia, sedentary lifestyle) do not explain the increased risk of atherosclerosis and cardiovascular complications in SLE patients [2]. The other possible mechanisms include a generalized, chronic inflammation, reflected by high C-reactive protein (CRP) level. The relation between the increased CRP level and life-threatening cardiovascular episodes is well documented [2]. The other characteristic finding in generalized inflammation is a reduced level of complement system components (mainly C3c and C4).

Beside the chronic inflammation, the second factor that may potentially influence pathologic changes in the arteries is the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). Elevated aPL levels are related to an increased risk of thrombosis in the arteries and microcirculation [3–7]. The coexistence of aPL and thrombosis in the above-mentioned vascular beds meets the criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome [8], which appears in one-third of SLE patients [9].

Aim of the study

This study was conducted to determine the influence of chronic inflammation and the presence of aPL on coronary artery calcifications and myocardial perfusion abnormalities in SLE patients assessed by multi-detector computed tomography (MDCT)-based coronary calcium scoring and single photon emission computed tomography (SPECT).

Methods

Inclusion and exclusion criteria

The study was performed in 60 consecutive patients treated for systemic SLE in the Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. All patients fulfilled at least four American College of Rheumatology classification criteria for SLE [10, 11]. Before the study, informed consent was obtained from each

patient. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Committee of the Jagiellonian University in Krakow.

Inclusion criteria comprised stable clinical conditions of SLE (no need for immunosuppressive therapy intensification, i.e. current immunosuppressive drug dose increase or introduction of an additional immunosuppressive drug within the last 3 months). Exclusion criteria were as follows: prior history of coronary artery disease, known cancer, clinical symptoms of heart failure (NYHA III or IV class), renal failure (creatinine clearance <30 ml/min) and/or respiratory failure.

Patients studied

In the group of 60 patients examined, 54 (90%) were females and six (10%) males, aged 20–73 years (mean age 51.8 years). The duration of the disease at the time of examination was between 2 and 32 years (mean 15.5 years). Three patients had been previously diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS) based on the revised APS classification criteria [8]. One of the three suffered from an objectively confirmed pulmonary embolism. There were two tobacco smokers; none of the patients was obese. The history revealed arterial hypertension in three subjects; there were no diabetic patients. ECG recordings at rest were normal in all the patients. The results of peripheral blood count, serum sodium, potassium, glucose, creatinine and urinalysis were all normal. The distribution of the patients according to their SLEDAI score [12] is shown in Table 1. The main complaints at inclusion were arthralgias and, among laboratory findings, low complement levels and increased ANA titers (see below). The immunosuppressive treatment included methylprednisolone in 32 (53.3%) subjects (≤ 4 mg for clinical stability maintenance), prednisone in two (3.3%), chloroquine derivate in five (8.3%), azathioprine in four (6.7%), cyclophosphamide in three (5%), and methotrexate in two (3.3%). The remaining patients had not used any immunosuppressive drugs in the last 12 months of observation. Other treatment included angiotensin-converting enzyme inhibitors in four (6.7%) subjects, beta-blockers in three (5%) and calcium channel blockers in two (3.3%). APS patients were treated with anticoagulant (warfarin, two patients) or antiplatelet therapy (aspirin, one patient).

The presence and types of autoantibodies identified in the patients examined as well as the concentrations of CRP and complement C3c and C4 components are shown in Table 2.

Table 1 SLEDAI score in SLE patients at the time of study

SLEDAI score	Number of patients (%)
0	1 (1.7)
2	18 (30.0)
4	18 (30.0)
5	7 (11.7)
6	6 (10.0)
8	6 (10.0)
9	1 (1.7)
10	1 (1.7)
12	1 (1.7)
20	1 (1.7)

SPECT study

In all the patients SPECT studies (ECAM Gamma Camera, Siemens, Germany) were performed at rest and during exercise in a 2-day protocol. On the first day, at near maximal stress, a 25–40 mCi dose of Tc-99m sestamibi was injected (the actual dose was modified taking into account the patient's weight) and the exercise was continued for one additional minute after the injection. Tc-99m sestamibi SPECT imaging was begun 15–30 min later. On the second day, rest examinations were performed. SPECT was performed using a circular 180° acquisition for 60 projections at 20 s per projection. Myocardial perfusion was assessed in 17 left ventricle myocardial segments. The number of segments with persistent or exercise-induced perfusion defects were assessed visually by analysts blinded to any other information.

Coronary calcium scoring

Coronary calcium scoring was performed using a multidetector CT imager (Somatom Definition, Siemens, Germany).

The images were ECG-triggered with 3-mm-thick sections obtained covering the whole heart. Coronary artery calcifications were defined as lesions with attenuation greater than 130 HU in more than four adjacent pixels. In order to quantify coronary calcium, 3D Leonardo application (Siemens, Germany) was used. The number of atherosclerotic plaques in particular coronary arteries and their volume were assessed. The Agatston calcium score was calculated [13].

Laboratory tests

Standard laboratory tests were performed. Additionally, the levels of CRP (high-sensitivity) and complement system C3c and C4 factors were assessed by nephelometry (Siemens, Germany).

Serum levels of anticardiolipin (aCL) and anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) antibodies (of both IgG and IgM classes) were measured using a home-made ELISA with Sapporo standard for anti β 2GPI antibody measurements (HCAL for IgG, EY2C9 for IgM) [9]. The values exceeding the 99th percentile of a healthy population sample were considered positive.

Lupus anticoagulant (LA) determination was performed in accordance with the three-step procedure recommended by the International Society on Thrombosis and Haemostasis [14].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica Six Sigma software. All numerical data were expressed as mean values \pm standard deviations or as proportions. Continuous variables were compared using the *t* test. The chi-square test was used to examine differences in proportions. The level for statistical significance was predetermined at $p < 0.05$. To adjust for the confounding

Table 2 Autoantibodies and other laboratory parameters measured in SLE patients studied

	Range (mean \pm SD)	Number of patients with out-of-range levels (%)
aCL IgG [RU/ml]	0.68–121.56 (14.4 \pm 20.3)	20 (33.3)
aCL IgM [RU/ml]	1.62–52.93 (12.1 \pm 10.6)	26 (43.3)
anti β 2GPI IgG [RU/ml]	0.16–95.33 (3.8 \pm 15.3)	8 (13.3)
anti β 2GPI IgM [RU/ml]	0.14–21.66 (2.2 \pm 3.7)	24 (40)
LA	–	11 (18.3)
ANA [titer]	0–1/20,480	56 (93.3)
CRP [mg/l]	0.18–41.70 (4.16 \pm 7.40)	11 (18.3)
C3c [g/l]	0.43–1.39 (0.90 \pm 0.25)	32 (53.3)
C4 [g/l]	0.02–0.26 (0.13 \pm 0.05)	16 (26.7)

aCL Anticardiolipin antibodies (cut-off value for IgG >20 RU/ml, for IgM >30 RU/ml; see “Methods”), anti β 2GPI anti β 2-glycoprotein I antibodies (cut-off value for IgG >3 RU/ml, for IgM >2.6 RU/ml; see “Methods”), LA lupus anticoagulant, ANA antinuclear antibodies, CRP C-reactive protein. Elevated value for CRP >5 mg/l. Decreased values for C3c <0.9 g/l, for C4 <0.1 g/l

effect of age on SPECT and MDCT results, an ANOVA model was used with age as a covariate.

Results

In 37 (61.6%) out of 60 patients examined, pathologic results of SPECT or MDCT studies were found. Figure 1 shows examples of coronary calcifications and myocardial perfusion defect observed in a patient with elevated aPL levels.

SPECT study revealed myocardial perfusion abnormalities in 30 (50.0%) patients: persistent defects in 22 (36.7%) patients, exercise-induced defects in 8 (13.3%). The distribution of patients according to the number of underperfused myocardial segments of the left ventricle is shown in Table 3. Out of 30 patients with perfusion

Table 3 The distribution of SLE patients according to the number of myocardial segments with perfusion abnormalities in SPECT study

Number of segments with perfusion abnormalities	Persistent defects (%)	Exercise-induced defects (%)
0	38 (63.3)	52 (86.7)
1	–	2 (3.3)
2	7 (11.7)	–
3	13 (21.7)	4 (6.7)
4	–	2 (3.3)
5	2 (3.3)	–
Total	60 (100)	60 (100)

Table 4 The distribution of SLE patients according to perfusion abnormalities and coronary calcifications in particular coronary arteries

Coronary arteries	SPECT (%)	MDCT (%)
LAD	22 (73.3)	8 (53.3)
RCA	3 (10.0)	2 (13.3)
LAD + RCA	3 (10.0)	1 (6.7)
LAD + Cx	2 (6.7)	–
LAD + Cx + RCA	–	4 (26.7)
Total	30 (100)	15 (100)

LAD Left anterior descending artery, RCA right coronary artery, Cx circumflex artery

abnormalities, in 21 (70% of this group) classic signs of ischaemia (horizontal or down-slope ST depression ≥ 0.1 mV) were visible in ECG recordings during exercise.

MDCT revealed coronary calcifications in 15 (25%) patients. The number of atherosclerotic calcified plaques ranged from 1 to 23 (mean 6 ± 6.9), their volume $2\text{--}761.8$ (108.8 ± 234.2) mm³. Calcium scores ranged from 1 to 843.2 (mean 113.5 ± 259.7).

The distribution of patients according to perfusion abnormalities and coronary calcifications in particular coronary arteries is shown in Table 4.

Myocardial perfusion abnormalities together with the presence of coronary calcifications were present in nine (15%) patients. In 21 (35%) patients SPECT study was abnormal despite the lack of coronary calcifications (calcium score = 0). On the other hand, in six (10%) patients with mild calcium deposits [1–3 plaques, calcium score $4.4\text{--}35.1$ (mean 14.87 ± 14.24)], SPECT study did not show perfusion defects.

We found no influence of conventional risk factors for coronary artery disease (obesity, hypertension, tobacco use, hyperlipidaemia, diabetes) on coronary calcifications formation or myocardial perfusion defects (Tables 5, 6). The generalized inflammation reflected by high CRP and low C3c and C4 levels did not significantly result in the presence of atherosclerotic lesions or perfusion disturbances.

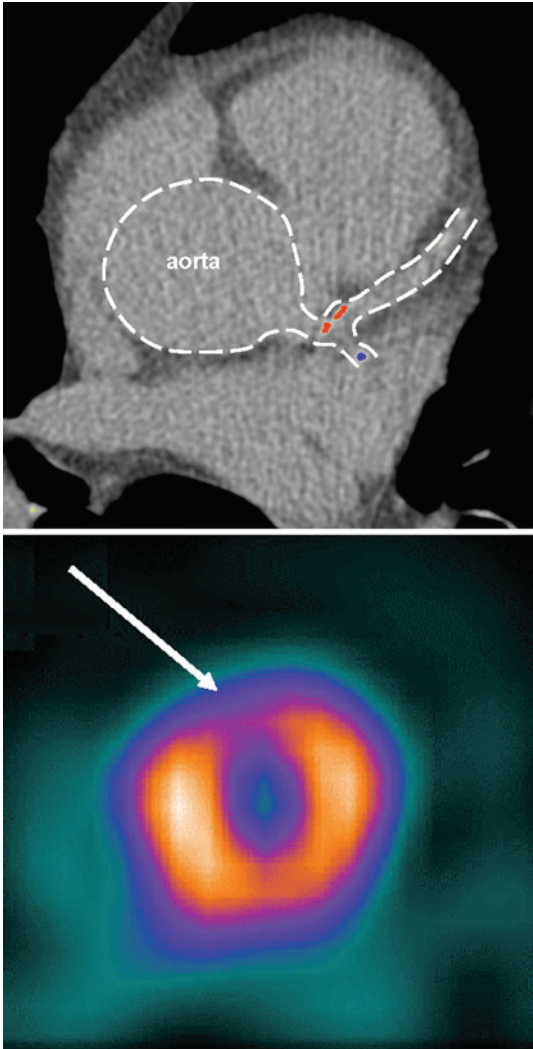


Fig. 1 Examples of MDCT (above) and SPECT (below) results in a patient with elevated aCL IgG (26.11 RU/ml), elevated anti β 2GPI IgG (3.66 RU/ml) and positive lupus anticoagulant test

Table 5 Age, glucose and lipid levels, inflammatory and immunologic findings in patients without (calcium score = 0) and with coronary calcifications on MDCT study

	Calcium score = 0 (<i>n</i> = 45)	Calcium score >0 (<i>n</i> = 15)	<i>p</i>
Age (years)	36.06 ± 11.61	48.55 ± 11.56	<0.01
Total cholesterol (mmol/l)	4.93 ± 1.10	5.0 ± 1.42	ns
LDL cholesterol (mmol/l)	2.51 ± 0.51	3.10 ± 1.38	ns
HDL cholesterol (mmol/l)	1.23 ± 0.18	1.38 ± 0.45	ns
Triglycerides (mmol/l)	1.54 ± 0.06	1.56 ± 0.74	ns
Glucose (mmol/l)	4.73 ± 0.23	4.0 ± 0.63	ns
CRP (mg/l)	4.48 ± 8.43	3.23 ± 3.24	ns
C3c (g/l)	0.89 ± 0.23	0.92 ± 0.30	ns
C4 (g/l)	0.14 ± 0.05	0.11 ± 0.06	ns
aCL IgG (RU/ml)	11.2 ± 10.10	24.70 ± 15.91	<0.05
aCL IgM (RU/ml)	11.6 ± 11.30	13.50 ± 9.00	ns
antiβ2GPI IgG (RU/ml)	1.31 ± 1.18	11.61 ± 10.91	<0.05
antiβ2GPI IgM (RU/ml)	2.13 ± 4.10	2.21 ± 2.23	ns
LA (<i>n</i> , %)	3 (6.7%)	8 (53.3%)	<0.01
ANA (titer)	4668 ± 2717	8320 ± 4521	<0.05

CRP C-reactive protein, aCL anticardiolipin antibodies, antiβ2GPI antiβ2-glycoprotein I antibodies, LA lupus anticoagulant, ANA antinuclear antibodies

ns not significant. Values in bold type are statistically significant

Table 6 Age, glucose and lipid levels, inflammatory and immunologic findings in patients without myocardial perfusion defects and with perfusion defects on SPECT study

	Normal perfusion (<i>n</i> = 30)	Perfusion defects (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Age (years)	34.9 ± 10.92	42.75 ± 13.68	<0.05
Total cholesterol (mmol/l)	5.55 ± 2.05	4.7 ± 0.45	ns
LDL cholesterol (mmol/l)	2.86 ± 0.88	3.10 ± 1.57	ns
HDL cholesterol (mmol/l)	1.31 ± 0.51	1.38 ± 0.38	ns
Triglycerides (mmol/l)	1.54 ± 0.61	1.57 ± 0.79	ns
Glucose (mmol/l)	4.8 ± 0.28	4.3 ± 0.42	ns
CRP (mg/l)	5.71 ± 10.07	2.6 ± 2.48	ns
C3c (g/l)	0.91 ± 0.25	0.89 ± 0.26	ns
C4 (g/l)	0.12 ± 0.05	0.13 ± 0.06	ns
aCL IgG (RU/ml)	11.99 ± 4.66	16.03 ± 13.6	<0.05
aCL IgM (RU/ml)	13.11 ± 12.12	11.12 ± 9.12	ns
antiβ2GPI IgG (RU/ml)	1.31 ± 0.43	6.19 ± 6.82	<0.05
antiβ2GPI IgM (RU/ml)	2.12 ± 4.9	2.17 ± 2.02	ns
LA (<i>n</i> , %)	5 (16.7%)	6 (20.0%)	ns
ANA (titer)	4204 ± 4716	6837 ± 7823	ns

CRP C-reactive protein, aCL anticardiolipin antibodies, antiβ2GPI antiβ2-glycoprotein I antibodies, LA lupus anticoagulant, ANA antinuclear antibodies

ns not significant. Values in bold type are statistically significant

On the contrary, regardless of their age, in patients with atherosclerotic plaques in coronary vessels or with myocardial perfusion defects, augmented autoimmunization was found, reflected as increased aCL IgG and antiβ2GPI IgG levels (Tables 5, 6). Additionally, in patients with coronary calcifications a significantly higher level of antinuclear antibodies and higher frequency of lupus anticoagulant incidence were observed (Table 5).

In all three patients with APS, perfusion defects were observed on SPECT study, and in two of them coronary atherosclerotic plaques were present.

In patients with elevated levels of aCL IgG >20 RU/ml or antiβ2GPI IgG >3 RU/ml, the relative risk of coronary calcification formation was 4.1 compared to patients

with normal values. Accordingly, in patients positive for lupus anticoagulant, the relative risk of coronary calcification formation was 4.4 compared to LA-negative patients.

Discussion

The major findings of this study include the association of coronary calcification formation and myocardial perfusion abnormalities in SLE patients with the presence of antiphospholipid antibodies. Neither conventional coronary artery disease risk factors (obesity, hypertension, tobacco use, hyperlipidaemia, diabetes) nor CRP, C3c and C4

levels revealed a significant influence on these pathologies in the studied population.

Our results support the data previously published showing the high frequency of myocardial perfusion defects in SLE patients [15, 16]. Perfusion defects were present in 50% of cases, despite normal rest ECG recordings and lack of myocardial ischaemia clinical symptoms. In most of our patients the number of left ventricle underperfused segments was low (2–3). It has to be stressed, however, that even small perfusion defects in SPECT strongly affect the prognosis in non-SLE populations [17, 18]. We showed a higher frequency of persistent perfusion abnormalities compared to exercise-induced defects. This might be partially explained by the fact that antiphospholipid antibodies are associated with thrombotic events in coronary microcirculation [19], which is discussed below. Thrombosis in microcirculation might lead to the small persistent perfusion defects observed in our study, whereas exercise-induced defects, usually observed in coronary artery disease, are caused by the presence of atherosclerotic plaques narrowing the epicardial arteries.

Besides the presence of myocardial perfusion abnormalities, 25% of our asymptomatic SLE patients manifested atherosclerosis in coronary arteries. Coronary vessels are most frequently affected by calcifications; in a recently published study of 50 SLE patients [20], the frequency of atherosclerotic plaques observed in MDCT was highest in coronary arteries (42% of patients with calcifications), followed by carotid arteries (24% of patients with calcifications). In accordance with our findings, a study of 157 SLE patients showed that in young subjects with the mean age of 40, the frequency of coronary artery calcifications is 30–40% [21]. This percentage is relatively higher than in the general population: in a study of 35,388 subjects calcium scores >10 were observed in only 10% of cases, and calcium scores >100 in 2% [22]. Coronary calcium deposits provide independent prediction of short- and long-term cardiac events [23–25]. Even in patients with normal SPECT results, the increased coronary calcium score identifies subjects at high long-term cardiac risk [23].

Interestingly, our study did not show an influence of conventional risk factors of coronary artery disease (obesity, hypertension, tobacco use, hyperlipidaemia, diabetes) on coronary calcification formation or myocardial perfusion defects. Moreover, a generalized inflammation reflected by higher CRP and lower C3c and C4 concentrations did not significantly result in the presence of atherosclerotic lesions. This may be due to the lack of subjects with severely augmented inflammatory process in our study: in patients with CRP levels >20 mg/l its influence on cardiovascular damage was reported [2].

In patients with myocardial perfusion defects or atherosclerotic plaques in coronary vessels, augmented

autoimmunization was found, reflected as an increased aCL IgG and anti β 2GPI IgG levels. The evidence that antiphospholipid autoantibodies play a role in thrombosis is persuasive [3]. Various studies have suggested that these antibodies may cause thrombosis by activation of endothelial cells or platelets or by inhibition of the protein C activation pathway [4–7]. Although antiphospholipid antibodies are associated with arterial and venous thrombosis, the extent to which they influence other clinical manifestations is either controversial or uncertain. The data from the literature based on echocardiography suggest its relation to valvular pathology [26], but in other studies no such relation has been found [27]. There are, however, reports showing higher titers of aCL [28] and anti β 2GPI [29] antibodies in patients with SLE or MCTD and pulmonary hypertension. It is tempting to speculate that perfusion abnormalities results from thrombi formed in the coronary microcirculation leading to perfusion defects in small regions of myocardium. Such defects, localized predominantly in the segments supplied by the left anterior descending artery, were observed in our study.

The antiphospholipid antibodies may also initiate or exacerbate the process of lipid deposition and plaque formation [30]. Among antiphospholipid antibodies, a crucial role in the pathogenesis of atherosclerosis is attributed to aCL antibodies and anti β 2GPI antibodies [31, 32].

Increased levels of antinuclear antibodies in patients with coronary calcifications were also shown in our study. There is little data concerning atherogenesis enhancement by these antibodies. One in-vitro study [33] showed that immune complexes consisting of anti-dsDNA, DNA and LDL augmented cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells and demonstrated cytotoxic activity. It was also reported that determination of antinuclear antibodies may be helpful also in the evaluation of coronary artery disease risk in subjects in whom no generalized autoimmune disease has been diagnosed [34].

Based on the positive results of SPECT and MDCT studies in a high proportion of stable SLE patients without cardiac symptoms, the question of final cardiac diagnosis arises. MDCT is characterized by very high specificity (95–97%) and excellent negative predictive value (93–99%) for stable coronary artery disease diagnosis [35]. The specificity of SPECT is estimated to be 70–75% [35]. Thus, an early stage of coronary artery disease may be diagnosed in patients with atherosclerotic plaques detected by MDCT in our study, as well as in patients with positive SPECT results, reflecting rather a “small vessel” type of the disease.

Our results discussed above may have valuable implications for the management of SLE patients in the future. The presence of atherosclerotic plaques and myocardial perfusion defects on SPECT study are strong predictors of

death [17, 18, 23–25]. The mechanism of formation of these abnormalities, in which microthrombosis might play a major role, should direct our attention to thrombosis prevention in aPL-positive patients. It was reported that in asymptomatic aCL-positive patients thrombo-prophylaxis with aspirin or low-molecular-weight heparin during high-risk periods (surgery, immobilization) is effective in reducing thrombotic complications [36]. Among asymptomatic aCL-positive SLE patients, primary prophylaxis with aspirin and hydroxychloroquine also reduced the frequency of thrombotic events [37]. The value of anti-thrombotic treatment on perfusion abnormalities and formation of coronary calcifications and, consequently, on the prognosis of aCL-positive SLE patients should be addressed in large prospective clinical trials. It should be emphasized that the value of statin treatment in SLE patients free from clinical symptoms of cardiovascular disease has become an objective of ongoing randomized studies [38].

Conclusion

Coronary calcified plaques and myocardial perfusion defects are present in a high proportion of stable SLE patients without cardiac symptoms. Conventional risk factors for coronary artery disease as well as markers of an ongoing inflammation do not show an association with these pathologies. On the contrary, atherosclerosis is augmented in patients with increased levels of antiphospholipid antibodies of IgG class. It might be speculated that coronary artery calcifications and perfusion defects are a result of coronary artery microthrombosis induced by antiphospholipid antibodies.

Acknowledgments This study was supported by Grant No. N40201231/0460 from the Polish Ministry of Science and Higher Education.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

References

1. Bruce IN. "Not only... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44: 1492–502.
2. Pons-Estel GJ, Gonzales LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Alarcon GS. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multicenter US cohort. *Rheumatology*. 2009;48:817–22.

3. Wiik AS, Fritzler MJ. Laboratory tests in rheumatic disorders. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 219–32.
4. Del Papa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti- β 2glycoprotein-1 induced endothelial cell activation. *Arthritis Rheum*. 1997;40:551–61.
5. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu XW, Harris EN. Thrombogenic effect of antiphospholipid antibodies are mediated by intracellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin. *Circ Res*. 2001;88:245–50.
6. Campbell AL, Pierangeli SS, Wellhausen S, Harris EN. Comparison of the effect of anticardiolipin antibodies from patients with antiphospholipid syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation. *Thromb Haemost*. 1995;73: 519–24.
7. Smirnov MD, Triplett DT, Comp PC, Esmon NL, Esmon CT. On the role of phosphatidylethanolamine in the inhibition of activated protein C activity by anti-phospholipid antibodies. *J Clin Invest*. 1995;95:309–16.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite anti phospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
9. Swadzba J, de Clerck LS, Stevens WJ, Bridts CH, van Cotton KA, Musial J, et al. Anticardiolipin antibodies, anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol*. 1997;24:1710–5.
10. Smolen J, Weisman M. Connective tissue disorders. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 1205–485.
11. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus*. 1999;8:586–95.
12. Permarheum SLEDAI Calculator: <http://www.permarheum.org/SLEDAI.html>.
13. Agatson AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–32.
14. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1737–40.
15. Lin CC, Ding HJ, Chen YW, Wang JH, Ho ST, Kao A. Usefulness of technetium-99 m sestamibi myocardial perfusion SPECT in detection of cardiovascular involvement in patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. 2003;92:157–61.
16. Lin JJ, Hsu HB, Sun SS, Wang JJ, Ho ST, Kao CH. Single photon emission computed tomography of technetium-99 m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus—a preliminary report. *Jpn Heart J*. 2003;44: 83–9.
17. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1,137 patients with 6 year follow-up. *Circulation*. 1999;100:1521–7.
18. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion

- single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:190.
19. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): hopkins lupus cohort. *Thromb Res*. 2004;114:593–5.
 20. Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Mak KF, et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36:2212–7.
 21. Kao AH, Wasko M, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2008;102:755–60.
 22. Raggi P, Gongora M, Gopal A, Callister T, Budoff M, Shaw L. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:17–23.
 23. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1872–82.
 24. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303:1610–6.
 25. Uebles C, Becker A, Griesshammer I, Cumming P, Becker C, Schmidt M, et al. Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring-long-term follow-up. *Radiology*. 2009;252:682–90.
 26. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3918–25.
 27. Gabrielli F, Alcini E, Prima MA, Lucifero A, Masala C. Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. *Acta Cardiol*. 1996;51:425–39.
 28. Ceffe A, Inanc M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int*. 2011; 31:183–189.
 29. Hasegawa EM, Caleiro MT, Fuller R, Carvalho JF. The frequency of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2009;18:618–21.
 30. Roitt I. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I, editors. *Immunology*. London: Mosby Elsevier; 2006.
 31. Glueck CJ, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang P. Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Am J Cardiol*. 1999;83:1490–4.
 32. Le Tonqueze M, Salozhin K, Dueymes M, Piette JC, Kovalev V, Shoenfeld Y, et al. Role of β 2-glycoprotein I in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. *Lupus*. 1995; 4:179–86.
 33. Kabakov AE, Tertov VV, Saenko VA, Poverenny AM, Orekhov AN. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;62:214–20.
 34. Grainer DJ, Bethell HW. High titers of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:110–4.
 35. Fox K, Garcia M, Ardissino D, Buszman P, Camici P, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–81.
 36. Giron-Gonzales JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004;31:1560–7.
 37. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160:2042–8.
 38. Petri M, Kiani A, Post W, Christopher-Stine L, Madger L. Lupus atherosclerosis prevention study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:760–5.

Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study

Wojciech Plazak^{1*}, Krzysztof Gryga², Hanna Dziedzic¹, Lidia Tomkiewicz-Pajak¹, Malgorzata Konieczynska³, Piotr Podolec¹ and Jacek Musial²

Abstract

Introduction: Mortality in systemic lupus erythematosus (SLE) patients is influenced by an increased occurrence of severe cardiovascular complications. Statins have been proven to protect a wide spectrum of SLE patients from these complications. This study was conducted to determine the possible efficacy of atorvastatin in SLE patients as assessed by multi-detector computed tomography (MDCT)-based coronary calcium scoring and single photon emission computed tomography (SPECT) of the myocardium.

Methods: Sixty SLE patients in stable clinical conditions were randomized to receive either atorvastatin (40 mg daily; $n = 28$) or placebo ($n = 32$). Clinical and biochemical evaluation together with MDCT-based coronary calcium scoring and SPECT studies (Tc-99 m sestamibi) were performed at the time of randomization and after 1 year of treatment.

Results: At randomization, SPECT revealed perfusion defects at rest in 22 (36.7%) patients and exercise-induced defects in 8 (13.3%), whereas MDCT revealed coronary calcifications in 15 subjects (25%). Coronary calcium deposits increased after 1 year in the placebo group (plaque volume change from 35.2 ± 44.9 to 62.9 ± 72.4 , $P < 0.05$; calcium score from 32.1 ± 39.1 to 59.5 ± 64.4 ; $P < 0.05$), but not in the atorvastatin group (plaque volume 54.5 ± 62.4 vs. 51.0 ± 47.6 , P not significant; calcium score 44.8 ± 50.6 vs. 54.9 ± 62.5 , P not significant). The atorvastatin group showed a decrease in total serum cholesterol (from 5.1 ± 1.2 to 4.4 ± 0.7 mmol/L, $P < 0.05$), LDL cholesterol (2.9 ± 1.0 to 2.3 ± 0.6 mmol/L, $P < 0.05$), triglycerides (1.6 ± 0.6 to 1.2 ± 0.5 mmol/L, $P < 0.05$), and C-reactive protein (CRP) (4.4 ± 4.1 to 2.7 ± 1.7 mg/L, $P < 0.05$). There was no change in the mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score in patients from both groups. Perfusion defects observed at randomization showed no change after one year treatment with atorvastatin.

Conclusions: In SLE patients 40 mg of atorvastatin daily for 1 year led to a decrease in serum lipids and CRP levels. Additionally the progression of atherosclerosis, as assessed by MDCT-based coronary calcium scoring, is restrained by atorvastatin treatment. The value of statin treatment in patients with SLE free from cardiovascular disease clinical symptoms should be addressed in large, prospective clinical trials.

Keywords: systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, coronary calcification, accelerated atherosclerosis, MDCT, perfusion scintigraphy, statins

* Correspondence: wplazak@szpitaljp2.krakow.pl

¹Department of Cardiac and Vascular Diseases, the John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Pradnicka Str 80, 31-202 Krakow, Poland

Full list of author information is available at the end of the article

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a generalized autoimmune disease, in which diffuse, chronic inflammatory reactions play an important pathogenic role. Contemporary mortality of SLE patients is mainly due to severe cardiovascular complications [1]. Suggested factors that may influence accelerated arteriosclerosis include a generalized, chronic inflammation and corticosteroid usage [2]. The relation between increased levels of inflammatory cytokines and life-threatening cardiovascular episodes has been well-documented [3]. However, the optimal strategy for the prevention of atherosclerosis in SLE patients is not established.

Statins, HMG-CoA reductase inhibitors, are widely used in the treatment of hyperlipidemia and prevention against cardiovascular disease. In the general population, large randomized controlled trials have demonstrated their beneficial effects in hypercholesterolemia treatment [4], as well as primary and secondary prevention of coronary artery disease [5-7] with the regression of established coronary atherosclerosis [8]. Interestingly, the magnitude of the protection and decrease in mortality afforded by statins cannot be explained entirely by their cholesterol-lowering effect. It has been shown, among others, that statins exert strong anti-inflammatory action [9] and ameliorate endothelial dysfunction, protecting from inflammation-induced endothelial injury [10,11].

Statins are recommended for patients with SLE at high cardiovascular risk with diagnosed coronary artery disease, but these recommendations are based on the extrapolation of the results obtained in non-SLE populations [12-16]. There has been little evidence for the effectiveness of statins in cardiovascular symptom-free SLE patients. Implementation of multi-detector computed tomography (MDCT) and single photon emission computerized tomography (SPECT) allows for a non-invasive evaluation of coronary atherosclerosis and myocardial perfusion abnormalities, and enables the assessment of statin influence on coronary artery structural changes and heart function.

This study was conducted to determine the effect of atorvastatin treatment on MDCT-based coronary calcium scoring and SPECT-assessed myocardial perfusion abnormalities in SLE patients free of clinical symptoms of cardiovascular disease.

Materials and methods

The study was performed in 60 consecutive patients treated for systemic SLE in the Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow. All patients fulfilled at least four American College of Rheumatology classification criteria for SLE [17,18] and were in stable clinical conditions (no need for

immunosuppressive therapy intensification, i.e. current immunosuppressive drug dose increase or introduction of an additional immunosuppressive drug within the past three months). Patients with known cancer, clinical symptoms of coronary heart disease or heart failure (New York Heart Association III or IV class), renal failure (creatinine clearance < 30 ml/min), and/or respiratory failure were excluded from the study.

Atorvastatin was chosen for this study because of its superiority over two other statins (simvastatin and pravastatin) in the inhibition of atherosclerosis shown by two large clinical trials [19,20]. We chose, however, a daily dose of 40 mg to limit treatment-associated adverse events.

Patients were randomized (random option in Microsoft Excel software, Qumak Secom SA, Warsaw, Poland) to atorvastatin (40 mg, in the evening) or placebo group. Placebo group received shape and color-matched placebo tablets at the same time. The duration of the study was one year. All parameters described below were assessed at randomization and after one year of treatment by medical staff, unaware of the type of treatment.

The SPECT study (ECAM Gamma Camera, Siemens, Munich, Germany) was performed at rest and during exercise in a two-day protocol. At the first day, at near maximal stress, a 25 to 40 mCi dose of Tc-99 m sestamibi was injected (actual patient dose was modified taking into account patients weight) and exercise continued for one additional minute after injection. Tc-99 m sestamibi SPECT imaging was begun 15 to 30 minutes later. On the second day rest examinations were performed. SPECT was performed using a circular 180° acquisition for 60 projections at 20 seconds per projection. Myocardial perfusion was assessed in 17 left ventricle myocardial segments. The number of segments with persistent or exercise-induced perfusion defects were assessed by visual interpretation.

Coronary calcium scoring was performed using a multidetector CT imager (Somatom Definition, Siemens, Munich, Germany). The images were ECG triggered with 3 mm thick sections obtained covering the whole heart. Coronary artery calcifications were defined as lesions with attenuation greater than 130 HU in more than four adjacent pixels. For the quantification of coronary calcium 3D Leonardo application (Siemens, Munich, Germany) was used. The number of atherosclerotic plaques in particular coronary arteries and its volume were assessed. The Agatston calcium score was calculated [21].

Laboratory tests included determination of serum anti-nuclear antibodies (ANA) presence, their titer (indirect immunofluorescence; Hep-2 cells; Euroimmun GmbH, Lubeck, Germany) and type (immunoblotting; Euroline

System, Euroimmun GmbH, Lubeck, Germany), serum concentrations of C-reactive protein (CRP), and complement C3c and C4 components by nephelometry (Siemens, Munich, Germany).

In addition, serum levels of anticardiolipin (aCL) and anti β 2GPI antibodies (of both, IgG and IgM class) were measured using home-made ELISA with the Sapporo standard for anti β 2GPI antibody measurements (HCAL for IgG, EY2C9 for IgM), as previously described [22]. The values exceeding 99th percentile of a healthy population sample were considered positive.

Lupus anticoagulant (LA) was determined in accordance with the three-step procedure recommended by the International Society on Thrombosis and Haemostasis [23].

Statistical analysis was performed using Statistica Six Sigma software (StatSoft, Krakow, Poland). All numerical data were expressed as mean values \pm standard deviations, as median values or as proportions. Continuous variables were compared using a t-test. Chi-square test was used to examine differences in proportions. The level for statistical significance was predetermined at $P < 0.05$.

Before the study, an informed consent was obtained from each patient. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Committee of the Jagiellonian University in Krakow, Poland.

Results

The study group consisted of 54 (90%) females and 6 (10%) males, aged 20 to 73 years (mean 41.8 years). Twenty eight patients formed the atorvastatin group and 32 patients belonged to the placebo group. Three subjects were previously diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS) based on the revised APS classification criteria [24]. One of these three suffered from an objectively confirmed pulmonary embolism. ECG recordings were normal in all the patients. Results of peripheral

blood count, serum sodium, potassium, glucose, creatinine, and urinalysis were all normal. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score [25] at randomization ranged from 0 to 20 (median 4). The main complaints at inclusion were arthralgias and main laboratory abnormalities - low complement levels and increased ANA titers (four patients were ANA negative; Table 1). Immunosuppressive treatment included: methylprednisolone in 32 (53.3%) subjects (≤ 4 mg for clinical stability maintenance), prednisone in 2 (3.3%), chloroquine derivate in 5 (8.3%), azathioprine in 4 (6.7%), cyclophosphamide in 3 (5%), and methotrexate in 2 (3.3%). The other 12 patients did not use any immunosuppressive drugs in the past 12 months of observation. Other treatments included angiotensin converting enzyme inhibitors in 4 (6.7%) subjects, beta blockers in 3 (5%) and calcium channel blockers in 2 (3.3%). APS patients were treated with anticoagulant (warfarin, two patients) or antiplatelet therapy (aspirin, one patient). The above described pharmacotherapy remained unchanged during the one-year treatment period.

Baseline characteristics of the study patients by placebo/atorvastatin group is shown in Table 2.

During the entire observation period, pathologic results of SPECT or MDCT were found in 37 (61.6%) out of 60 patients examined.

At randomization, SPECT study revealed myocardial perfusion abnormalities in 30 (50.0%) patients, persistent defects in 22 (36.7%) patients, and exercise-induced defects in 8 (13.3%). The number of myocardial segments with persistent defects ranged from two to five (median three), and with exercise-induced defects from one to four (median three). Perfusion abnormalities were observed predominantly in the region supplied by the left anterior descending artery (22 patients, 73%), but also in the right coronary artery (three patients, 10%) or left anterior descending together with right or circumflex arteries (five patients, 17%). Out of 30

Table 1 Autoantibodies and other laboratory parameters in SLE patients at randomization

	Range (mean \pm SD)	Number (%) of patients with out-of-range values
ANA (titer)	0-1/20480	56 (93.3%)
C3c (g/l)	0.43-1.39 (0.90 \pm 0.25)	32 (53.3%)
C4 (g/l)	0.02-0.26 (0.13 \pm 0.05)	16 (26.7%)
LA	-	11 (18.3%)
aCL IgG (RU/ml)	0.68-121.56 (14.4 \pm 20.3)	20 (33.3%)
aCL IgM (RU/ml)	1.62-52.93 (12.1 \pm 10.6)	26 (43.3%)
anti β 2GPI IgG (RU/ml)	0.16-95.33 (3.8 \pm 15.3)	8 (13.3%)
anti β 2GPI IgM (RU/ml)	0.14-21.66 (2.2 \pm 3.7)	24 (40%)

aCL, anticardiolipin antibodies; ANA, antinuclear antibodies; anti β 2GPI, anti β 2-glycoprotein I antibodies; LA, lupus anticoagulant; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

Abnormal low levels for C3c: < 0.9 g/l, for C4: < 0.1 g/l. Cut-off value for aCL IgG: > 20 RU/ml, aCL IgM: > 30 RU/ml, anti β 2GPI IgG: > 3 RU/ml, anti β 2GPI IgM > 2.6 RU/ml.

Table 2 Baseline characteristics of the study patients by group

	Placebo group (n = 32)	Atorvastatin group (n = 28)	P
Age (years)	41.4 ± 12.4	41.8 ± 13.4	ns
Gender (females/males)	30/2	24/4	ns
Arterial hypertension (n (%))	2 (6.3%)	1 (3.6%)	ns
Diabetes mellitus (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	ns
Obesity (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	ns
Tobacco smoking (n (%))	1 (3.1%)	1 (3.6%)	ns
Total cholesterol (mmol/l)	4.5 ± 0.8	5.1 ± 1.2	ns
LDL cholesterol (mmol/l)	2.6 ± 0.8	2.9 ± 1.0	ns
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	ns
Triglycerides (mmol/l)	1.2 ± 0.5	1.6 ± 0.6	< 0.05
CRP (mg/l)	4.0 ± 8.9	4.4 ± 4.1	ns
Number of patients with plaques in MDCT (n (%))	9 (28.1%)	6 (21.4%)	ns
Plaque volume (mm ³)	35.2 ± 44.9	54.5 ± 62.4	ns
Calcium score	32.1 ± 39.1	44.8 ± 50.6	ns
Number of patients with perfusion defects in SPECT	18 (56.3%)	12 (42.9%)	ns
Number of underperfused myocardial segments (median)	3 (9.4%)	3 (10.7%)	ns

CRP, C-reactive protein; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MDCT, multi-detector computed tomography; ns, not significant; SPECT, single photon emission computed tomography.

patients with perfusion abnormalities, in 21 (70%) the typical signs of ischemia (horizontal or down-slope ST depression ≥ 0.1 mV) were visible in ECG recordings during exercise.

At randomization, MDCT revealed coronary calcifications in 15 (25%) patients. The number of atherosclerotic calcified plaques ranged from 2 to 13 (median 3), its volume 4 to 156.4 mm³ (mean 45.5 ± 58.6). Calcium scores ranged from 2 to 138.9 (mean 39.9 ± 50.9). Calcifications were present in left anterior descending artery (eight patients, 53%), right coronary artery (two patients, 13%), left anterior descending with right coronary artery (one patient, 7%) or all three arteries (four patients, 27%).

Of the group of patients with any pathology in SPECT or MDCT at baseline ($n = 36$, 100%), myocardial perfusion abnormalities accompanied by the presence of coronary calcifications were present in nine (25%) patients. In 21 (58%) patients, SPECT study was abnormal despite the lack of coronary calcifications (calcium score = 0). On the other hand, in six (17%) patients with mild calcium deposits (two to three plaques, calcium score 4.4 to 35.1 (mean 14.8 ± 14.2)) SPECT study did not show any perfusion defects.

During one-year observation progression of atherosclerosis was observed only in the placebo group (Table 3). Out of nine patients with coronary plaques at randomization, the increase of plaque volume (> 10 mm³) after one year was observed in five (55.6%). In one patient free of calcium deposits at randomization, new plaques appeared after one year. As a result, the mean coronary plaque volume and calcium score increased

significantly (Table 3). An example of atherosclerosis progression in a patient from the placebo group is shown in Figure 1.

In the atorvastatin group, there was no increase of plaque volume (> 10 mm³) in any of the six patients with deposits found at randomization. Also, the mean coronary plaque volume and calcium score did not change (Table 3).

The number of patients with perfusion defects and the number of myocardial segments with persistent or exercise-induced defects in the SPECT study remained unchanged during one-year observation in neither group of patients studied (Table 4).

After one year of treatment, total serum cholesterol decreased promptly by 13%, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol by 21%, triglycerides by 25% and CRP concentration by 39% in the atorvastatin group, but remained unchanged in the placebo group (Table 5). There was no change in the activity of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) nor creatine phosphokinase (CPK) in either group, except for one patient in the placebo group (Table 5). There was no need for atorvastatin discontinuation in any of the patients.

Mean value of the SLEDAI score remained unchanged in both groups (Table 5). During the treatment period, SLE flare (SLEDAI increase ≥ 3) was observed in two patients from the atorvastatin group and in one from the placebo group. In two atorvastatin group patients, the SLEDAI increase (from 8 to 12 and from 4 to 8 points) resulted solely from the onset of hematuria. In one patient from the placebo group, SLEDAI increase

Table 3 Coronary calcium score, number and volume of coronary plaques in SLE patients from the placebo group and atorvastatin group at randomization and after one year of treatment

	At randomization	After one year	P
Placebo group, n = 32			
Number of patients with plaques	9 (28.1%)	10 (31.3%)	ns
Plaque volume (mm ³)	35.2 ± 44.9	62.9 ± 72.4	< 0.05
Number of plaques	2-13 (median 4)	1-12 (median 5)	ns
Calcium score	32.1 ± 39.1	59.5 ± 54.4	< 0.05
Atorvastatin group, n = 28			
Number of patients with plaques	6 (21.4%)	6 (21.4%)	ns
Plaque volume (mm ³)	54.5 ± 62.4	51.0 ± 47.6	ns
Number of plaques	2-4 (median 2)	1-8 (median 2)	ns
Calcium score	44.8 ± 50.6	54.9 ± 62.5	ns

ns, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus.

(from 4 to 10 points) resulted from the onset of both hematuria and pyuria.

Discussion

The major finding of this study is the inhibition of atherosclerosis progression by atorvastatin in SLE patients as evidenced by MDCT-based calcium scoring. To our knowledge, it is the first report showing such a beneficial effect of statin therapy in this population at high risk of life-threatening cardiovascular complications. The volume of coronary calcified plaques was stable in the active-treatment group, and increased significantly in the placebo group. At the same time, coronary calcium score increased significantly in the placebo group only.

Patients with SLE suffer from premature atherosclerosis. Our study supports previously published data on high frequency of myocardial perfusion defects in SLE patients as demonstrated by the SPECT study [26,27]. Perfusion defects were present in 50% of cases, despite normal ECG recordings at rest and lack of any clinical symptoms of myocardial ischemia. Predominantly persistent perfusion abnormalities were detected. In most of the patients, the number of underperfused left ventricle segments was low. However, it has been already established that the presence of even small perfusion defects in the SPECT study strongly affects prognosis [28,29]. Beside the presence of myocardial perfusion defects, 25% of our asymptomatic SLE patients showed calcified atherosclerotic changes in their coronary arteries. It is the most frequent localization of such changes in SLE, as shown in another study of 50 SLE patients, where the frequency of atherosclerotic plaques observed in MDCT were the highest in coronary arteries (42% of patients with calcifications), followed by carotid arteries (24% of patients with calcifications) [30]. A study of 157 SLE patients showed that in subjects with the mean age of 40 years - comparable with the age of

our patients - the frequency of coronary artery calcifications is 30 to 40% [31]. This percentage is relatively higher than in the general population: in the study of 35,388 subjects calcium scores above 10 were observed in only 10% of cases, and calcium scores above 100 in 2% [32]. Coronary calcium deposits provide an independent indication of a short- and long-term risk of cardiac events, even in patients with normal SPECT results [33-35].

Our results support also the published data showing higher frequency of myocardial perfusion abnormalities detected by SPECT as compared with the frequency of coronary calcium deposits detected by MDCT in SLE population [26,27,31]. This might be partially explained by the fact that antiphospholipid antibodies are associated with thrombotic events in coronary beds, rather than with subclinical atherosclerosis [36]. Thrombosis in coronary arteries leads to perfusion defects detectable by SPECT, but not by MDCT. Calcified plaques may develop in time at the basis of thrombi or may form due to endothelium dysfunction. In the present study the patients with perfusion abnormalities despite the lack of coronary calcifications were observed. On the other hand, small coronary plaques may have no influence on the perfusion: the patients with normal perfusion despite small calcium deposits in the arteries were also observed.

The inhibition of atherosclerosis progression in SLE patients by atorvastatin seems of major importance for their prognosis. In a seven-year prospective follow-up study in a group of 1,126 otherwise healthy subjects, Chang et al. showed that the risk of myocardial infarction or the need for revascularization correlated with the patients calcium score and occurred at higher frequency in subjects with calcium score above 100 [33]. In our study, the mean value of the calcium score was lower (39.9 ± 50.9) and the follow-up period much shorter, but the significant progression of atherosclerosis

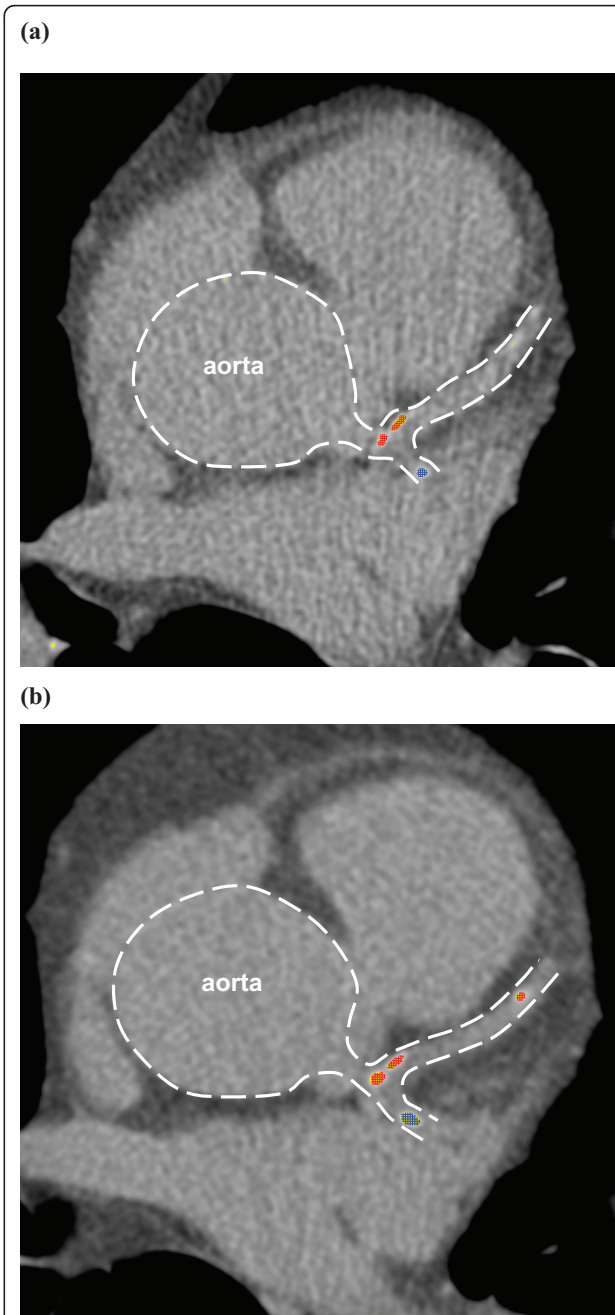


Figure 1 The examples of multi-detector computed tomography in a patient from the (a) placebo group at randomization and (b) after one year. **a)** At randomization, two calcified plaques are seen in left anterior descending artery (red colour) and one calcified plaque in circumflex artery (blue colour). Plaques volume 156.4 mm^3 , calcium score 138.9. **b)** After one year, the volume of previously observed plaques increased with the new calcification in distal part of left anterior descending artery. Plaques volume 223 mm^3 , calcium score 202.5.

in the placebo group (increase of mean calcium score by 85.4% during one year) may have important clinical implications for patients' future.

Atorvastatin did not influence myocardial perfusion as assessed by SPECT. Calcium deposits in coronary arteries revealed by MDCT were obviously too small to result in any significant persistent or exercise-induced perfusion defects.

It has been shown that statins exert not only anti-lipid, but also marked anti-inflammatory effects [9]. Accordingly, in our study serum concentrations of total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides all decreased after atorvastatin treatment. Importantly, this was accompanied by the decrease in CRP despite an unchanged immunosuppressive therapy. It was previously shown that the magnitude of protection and the decrease in mortality afforded by statins cannot be entirely explained by their cholesterol-lowering effect [10]. A large study of 3,745 patients showed that patients who have low CRP levels after statin therapy have better clinical outcome than those with higher CRP levels, regardless of the resultant level of LDL cholesterol decrease [9]. The ability of atorvastatin to lower CRP concentrations shown in this study is of major importance for SLE patients, as an ongoing chronic inflammation presents as the major mechanism of systemic SLE complications.

Recently, the Lupus Atherosclerosis Prevention Study has been completed [37], based on the methodology similar to that described above. The authors found a greater increase in coronary artery calcium score in the placebo group, but due to a calcium score increase observed also in the atorvastatin group, the inter-group change was not statistically significant. There was, however, a significant difference in favor of atorvastatin in the proportion of patients in whom carotid intima-media thickness improved, stayed the same, or got worse. Surprisingly, during follow up, a greater decrease of CRP level was observed in the placebo group as compared with the atorvastatin group.

Statin therapy in SLE may be complicated by the reported cases of statin-induced lupus-like syndrome [38-40]. Pathogenic mechanisms may include increased cellular apoptosis induced by statins [41] and/or direct immunomodulatory effect of statins on T lymphocytes [42]. In our patients, no changes typical of any statin-related adverse events were observed. Liver enzyme and CPK levels were normal in all active-treated subjects. There was also no other adverse effects that would require discontinuation of therapy.

Table 4 Persistent and exercise-induced myocardial perfusion defects in SLE patients from placebo group and atorvastatin group at randomization and after one year of treatment

	At randomization	After one year	P
Placebo group, n = 32			
Number of patients with persistent perfusion defects	14 (43.8%)	11 (34.3%)	ns
Number of persistently underperfused segments	2-5 (median 3)	3-6 (median 3)	ns
Number of patients with exercise-induced perfusion defects	4 (12.5%)	6 (18.8%)	ns
Number of underperfused myocardial segments at exercise	1-4 (median 3)	2-3 (median 3)	ns
Atorvastatin group, n = 28			
Number of patients with persistent perfusion defects	8 (28.6%)	8 (28.6%)	ns
Number of persistently underperfused segments	1-5 (median 3)	2-6 (median 3)	ns
Number of patients with exercise-induced perfusion defects	4 (14.3%)	5 (17.9%)	ns
Number of underperfused myocardial segments at exercise	2-4 (median 3)	3-6 (median 3)	ns

ns, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus.

Our results may have important implications for the management of SLE patients, because the presence of atherosclerotic plaques detected by MDCT and myocardial perfusion defects detected by SPECT are strong predictors of death in other populations of patients [28,29,33-35]. Possible beneficial effects of statin

treatment on prognosis of SLE patients should, however, be addressed in future large prospective clinical trials.

Limitations of the study

Although the most commonly used marker of coronary atherosclerosis is calcium scoring, we also measured the volume of calcified plaques in coronary arteries. This is because a major limitation of Agatston calcium score estimation is the measurement of calcium deposits area and density measurement of the calcium (Hounsfield units, HU) itself. The density is assessed using the weighting factor in a stepwise manner, that is not linear or continuous: for calcium measures 130 to 200 HU the density score is one, for 200 to 300 HU the density score is two, etc. [21]. Therefore, small HU difference may yield a major Agatston score difference. Also, its reproducibility is limited to ± 15 to 20%.

Although coronary calcified plaques are proved to be responsible for myocardial ischemia and myocardial infarction, the other mechanisms of coronary flow abnormalities in SLE population should also be underlined. Endothelial damage and/or microthrombosis in coronary bed related to antiphospholipid autoantibodies [36,43,44] was discussed above.

Conclusions

The SPECT study showed myocardial perfusion defects in 50% of SLE patients despite normal ECG recordings and lack of clinical symptoms of myocardial ischemia. In addition, 25% of patients showed atherosclerotic plaques in coronary arteries.

Treatment with atorvastatin lead not only to the decrease of serum lipids and CRP levels, but also to the limitation of atherosclerosis progression as assessed by MDCT-based calcium scoring. The definite value of statin therapy in SLE patients free of clinical symptoms of

Table 5 Biochemical data and SLEDAI score in SLE patients from atorvastatin group and from placebo group at randomization and after one year of treatment

	At randomization	After one year	P
Atorvastatin group, n = 28			
Total cholesterol (mmol/l)	5.1 \pm 1.2	4.4 \pm 0.7	< 0.05
LDL cholesterol (mmol/l)	2.9 \pm 1.0	2.3 \pm 0.6	< 0.05
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4 \pm 0.3	1.4 \pm 0.3	ns
Triglycerides (mmol/l)	1.6 \pm 0.6	1.2 \pm 0.5	< 0.05
CRP (mg/l)	4.4 \pm 4.1	2.7 \pm 1.7	< 0.05
ALT (IU/l)	23.9 \pm 6.7	22.4 \pm 6.9	ns
AST (IU/l)	22.9 \pm 3.7	31.5 \pm 6.2	ns
CPK (IU/l)	70.0 \pm 78.2	62.9 \pm 47.2	ns
SLEDAI	2-20 (median 4)	0-20 (median 4)	ns
Placebo group, n = 32			
Total cholesterol (mmol/l)	4.5 \pm 0.8	4.5 \pm 0.7	ns
LDL cholesterol (mmol/l)	2.6 \pm 0.8	2.6 \pm 0.8	ns
HDL cholesterol (mmol/l)	1.4 \pm 0.3	1.4 \pm 0.3	ns
Triglycerides (mmol/l)	1.2 \pm 0.5	1.3 \pm 0.6	ns
CRP (mg/l)	4.0 \pm 8.9	3.9 \pm 5.1	ns
ALT (IU/l)	27.1 \pm 8.6	39.1 \pm 51.4*	ns
AST (IU/l)	26.1 \pm 6.2	40.2 \pm 56.6*	ns
CPK (IU/l)	53.2 \pm 37.5	71.2 \pm 57.2	ns
SLEDAI	0-12 (median 4)	0-12 (median 2)	ns

* in one patient increased ALT (248 IU/l) and AST (273 IU/l) levels were observed

CRP, C-reactive protein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ns, not significant; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

cardiovascular disease should be addressed in large prospective clinical trials.

Abbreviations

aCL: anticardiolipin antibodies; ANA: antinuclear antibodies; ALT: alanine aminotransferase; APS: antiphospholipid syndrome; AST: aspartate aminotransferase; CPK: creatine phosphokinase; CRP: C-reactive protein; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; LA: lupus anticoagulant; LDL: low-density lipoprotein; MDCT: multi-detector computed tomography; SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SPECT: single photon emission computed tomography.

Acknowledgements

This study was supported by a grant No N40201231/0460 from the Polish Ministry of Science and Higher Education.

Author details

¹Department of Cardiac and Vascular Diseases, the John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Pradnicka Str 80, 31-202 Krakow, Poland. ²Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Skawska Str 8, 31-066 Krakow, Poland. ³Center for Diagnosis, Prevention and Telemedicine, the John Paul II Hospital, Jagiellonian University Medical College, Pradnicka Str 80, 31-202 Krakow, Poland.

Authors' contributions

WP was responsible for the study concept and design, acquisition, analysis and interpretation of the data, and manuscript preparation. KG, HD, LTP, and MK acquired and analyzed the data. PP and JM were responsible for data interpretation and manuscript preparation. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 13 January 2011 Revised: 9 May 2011 Accepted: 20 July 2011
Published: 20 July 2011

References

- Bruce IN: "Not only... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005, **44**:1492-1502.
- Lopez-Pedraza Ch, Aguirre MA, Barbarroja N, Cuadrado MJ: Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *J Biomed Biotechnol* 2010, pii: 607084.
- Pons-Estel GJ, Gonzales LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vila LM, Alarcon GS: Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multicenter US cohort. *Rheumatology* 2009, **48**:817-822.
- ALLHAT-LLT Officers and Coordinators: Major outcomes in moderately-hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002, **288**:2998-3007.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995, **333**:1301-1307.
- Ray KK, Cannon Ch, McCabe C, Cairns R, Tonkin A, Sacks F, Jackson G, Braunwald E: Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005, **46**:1405-1410.
- Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, Zeiher A, Chaitman B, Leslie S, Stern T: Effect of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, **285**:1711-1718.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzzo EM: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, **295**:1556-1565.
- Ridker PM, Cannon Ch, Morrow D, Rifai N, Rose L, McCabe C, Pfeffer M, Braunwald E: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *New Engl J Med* 2005, **352**:20-28.
- Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Eshima K, Setoguchi S, Egashira K, Takeshita A: Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001, **88**:1291-1294.
- Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R, Lidington EA, Ahmad S, Bhatia V, Kinderlerer A, Randi AM, Haskard DO: Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-induced injury. *Circ Res* 2002, **91**:696-703.
- Giri S, Parke AL, Waters DD: Controlling cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *J Musculoskel Med* 1998, **15**:42-52.
- Urowitz MB, Gladman DD: How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000, **39**:238-244.
- Samon JE, Roman MJ: Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr Opin Rheumatol* 2001, **13**:341-344.
- Noel B: Risks and benefits of statins in lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004, **164**:107-108.
- Bruce IN: Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005, **19**:823-838.
- Smolen J, Weisman M: Connective tissue disorders. In *Rheumatology*. Edited by: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Philadelphia, Mosby Elsevier; 2008:1205-1485.
- Smith EL, Shmerling RH: The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999, **8**:586-595.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* 2001, **357**:577-581.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vemalis MN: ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002, **106**:2055-2060.
- Agatson AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990, **15**:827-832.
- Swadzba J, de Clerck LS, Stevens WJ, Bridts CH, van Cotthem KA, Musial J, Jankowski M, Szczeklik A: Anticardiolipin antibodies, anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol* 1997, **24**:1710-1715.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009, **7**:1737-1740.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006, **4**:295-306.
- Permarheum SLEDAI Calculator. [http://www.permarheum.org/SLEDAI.html].
- Lin CC, Ding HJ, Chen YW, Wang JJ, Ho ST, Kao A: Usefulness of technetium-99 m sestamibi myocardial perfusion SPECT in detection of cardiovascular involvement in patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Int J Cardiol* 2003, **92**:157-161.
- Lin JJ, Hsu HB, Sun SS, Wang JJ, Ho ST, Kao CH: Single Photon Emission Computed Tomography of technetium-99 m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus - a preliminary report. *Jpn Heart J* 2003, **44**:83-89.
- Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J: Long term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk

- patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999, **100**:1521-1527.
29. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA: **Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction.** *Circulation* 1998, **97**:535-543.
 30. Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Mak KF, Lam KF, Lau CS, Tse HF: **Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus.** *J Rheumatol* 2009, **36**:2212-2217.
 31. Kao AH, Wasko MCM, Krishnaswami S, Wagner J, Edmundowicz D, Shaw P, Cunningham AL, Danchenko N, Sutton-Tyrrell K, Tracy RP, Kuller LH, Manzi S: **C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis.** *Am J Cardiol* 2008, **102**:755-760.
 32. Raggi P, Gongora M, Gopal A, Callister T, Budoff M, Shaw L: **Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **52**:17-23.
 33. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, Mahmarian JJ: **The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk.** *J Am Coll Cardiol* 2009, **54**:1872-1882.
 34. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P: **Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction.** *JAMA* 2010, **303**:1610-1616.
 35. Uebles C, Becker A, Griesshammer I, Cumming P, Becker C, Schmidt M, Barterstein P, Hacker M: **Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring - long-term follow-up.** *Radiology* 2009, **252**:682-690.
 36. Petri M: **The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort.** *Thromb Res* 2004, **114**:593-595.
 37. Petri M, Kiani A, Post W, Christopher-Stine L, Madger L: **Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS).** *Ann Rheum Dis* 2011, **70**:760-765.
 38. Bannwarth B, Miremont G, Papapietro PM: **Lupuslike syndrome associated with simvastatin.** *Arch Intern Med* 1992, **152**:1093.
 39. Hanson J, Bossingham D: **Lupus-like syndrome associated with simvastatin.** *Lancet* 1998, **352**:1070.
 40. Srivastana M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, Ha E, Anhalt GJ, Provost TT, Nousari CH: **Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus.** *Arch Dermatol* 2003, **139**:45-49.
 41. Noel B: **Statins and lupus erythematosus.** *Rheumatology* 2004, **43**:397-398.
 42. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F: **Statins as a newly recognized type of immunomodulator.** *Nature Med* 2000, **6**:1399-1400.
 43. Long BR, Loya F: **The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease.** *Hematol Oncol Clin N Am* 2008, **22**:79-94.
 44. Alexanderson E, Gomez-Leon A, Vargas A, Romero JL, Sierra Fernandez C, Rodriguez Valero M, Garcia Rojas L, Meave A, Amigo MC: **Myocardial ischaemia in patients with primary APS: a ¹³N-ammonia PET assessment.** *Rheumatology* 2008, **47**:894-896.

doi:10.1186/ar3402

Cite this article as: Plazak *et al.*: Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Research & Therapy* 2011 **13**:R117.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



MATERIAŁ I METODYKA – PODSUMOWANIE

Badaniami objęto chorych z rozpoznaniem SLE, leczonych w Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. W celach porównawczych wybrane badania wykonano również w grupie chorych z innymi układowymi chorobami tkanki łącznej: twardziną układową oraz zapaleniem skórno-wielomięśniowym, a także u osób zdrowych. Badania układu krążenia zostały wykonane w Klinice Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

SLE rozpoznawano na podstawie spełnionych co najmniej 4 kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) [5, 6]. Chorzy byli kwalifikowani do badań w stabilnym okresie choroby, to znaczy nie było konieczności zwiększenia dawki stosowanego leku immunosupresyjnego lub włączenia do leczenia dodatkowego leku w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie. Wykluczono z programu chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową, objawami niewydolności serca klasy III lub IV, niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min, ciężką niewydolnością oddechową oraz kobiety w okresie ciąży lub laktacji. Wśród chorych randomizowanych do leczenia atorwastatyną lub placebo kryteria wykluczające z badania stanowiły ponadto stosowanie leków hipolipemizujących w okresie ostatnich 6 miesięcy przed badaniem, choroby wątroby z podwyższeniem wartości aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej $> 1,5$ x norma, miopatie z podwyższeniem wartości CPK > 5 x norma.

Chorzy biorący udział w programie zostali poddani następującym badaniom:

- 1) wywiad oraz badanie fizykalne;
- 2) ocena aktywności procesu chorobowego w skali SLEDAI;
- 3) badania laboratoryjne;
- 4) badanie echokardiograficzne przezklatkowe z zastosowaniem TDE;
- 5) spoczynkowe oraz wysiłkowe badanie EKG;
- 6) SPECT serca;
- 7) ocena zwągnięć w obrębie tętnic wieńcowych przy użyciu MSCT.

Ad 1, 2. Wywiad oraz badanie fizykalne. Ocena aktywności procesu chorobowego w skali SLEDAI

Przeprowadzono wywiad chorobowy oraz ogólne badanie fizykalne. Aktywność procesu chorobowego oceniono w skali SLEDAI według kwestionariusza Permarheum [38]. Skróconą wersję kwestionariusza przedstawiono poniżej.

Skrócona wersja kwestionariusza oceny SLEDAI

Objaw	Liczba punktów
drgawki – po wykluczeniu innych przyczyn	8
zaburzenia psychiczne	8
organiczne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym	8
zaburzenia widzenia	8
zaburzenia dotyczące nerwów czaszkowych	8
ciężki, trwały ból głowy	8
powikłania sercowo-naczyniowe (poza miażdżycą)	8
zapalenie naczyń	8
zapalenie stawów	4
zapalenie mięśni	4
patologiczny osad moczu	4
krwinkomocz	4
białkomocz	4
ropomocz	4
rumień	2
łysienie	2
owrzodzenia na błonach śluzowych	2
zapalenie opłucnej	2
zapalenie osierdzia	2
niski poziom składowych układu dopełniacza	2
wysokie miano przeciwciał antyDNA	2
gorączka	1
trombocytopenia	1
leukopenia	1

Ad 3. Badania laboratoryjne

Wykonano standardowe oznaczenia biochemiczne w surowicy krwi. Przeciwciała przeciwjądrowe oraz ich miano oceniano metodą pośredniej immunofluorescencji (Hep-2 cells; Euroimmun GmbH, Lubeka, Niemcy), typ przeciwciał identyfikowano metodą *immunoblotting* (Euroline System, Euroimmun GmbH, Lubeka, Niemcy). Stężenie CRP metodą wysokiej czułości oraz poziomy składowych układu dopełniacza C3c i C4 oznaczano nefelometrycznie (Siemens, Niemcy).

Miana przeciwciała antykardiolipinowych oraz anty β 2GPI w klasach IgG i IgM mierzono metodą ELISA (Sapporo standard dla oznaczenia przeciwciał anty β 2GPI;

HCAL dla klasy IgG, EY2C9 dla klasy IgM), zgodnie z wytycznymi [39]. Wartości przekraczające 99. percentyl dla populacji zdrowej były traktowane jako dodatnie.

Antykoagulant toczniowy oznaczano zgodnie z procedurą 3-stopniową rekomendowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) [40].

Ad 4. Badanie echokardiograficzne przezklatkowe z zastosowaniem tkankowej echokardiografii dopplerowskiej

Badania echokardiograficzne wykonano przy użyciu aparatu Toshiba Aplio SSA-770 Ultrasound System (Toshiba, Japonia). Oceną objęto: wymiar końcoworozkurczowy i końcowoskurczowy lewej komory, frakcję wyrzutową lewej komory (metoda Simpsona), grubość mięśnia lewej komory w rozkurczu, wielkość lewego przedsionka, wymiar rozkurczowy prawej komory, średnicę aorty wstępującej, falę A i E napływu mitralnego i trójdzielnego, przez zastawkowe gradienty ciśnień i fale zwrotne. Oceniono także morfologię zastawek i osierdza.

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP) obliczono na podstawie szybkości fali zwrotnej trójdzielnej (V_{tr}) ze wzoru $RVSP = 4 \times V_{tr}^2 + RAP$ mmHg, gdzie RAP oznacza ciśnienie w prawym przedsionku przyjmowane na podstawie szerokości żyły próżnej dolnej i wielkości prawego przedsionka. RVSP jest w praktyce równe skurczowemu ciśnieniu w tętnicy płucnej u chorych bez zwężenia drogi odpływu prawej komory. Wartości $RVSP > 30$ mmHg traktowano jako podwyższone.

Podczas badania TDE wyznaczano prędkości ruchu pierścienia mitralnego (przy przegrodzie międzykomorowej) oraz trójdzielnego (przy wolnej ścianie prawej komory) z projekcji 4-jamowej koniuszkowej. Analizą objęto prędkości skurczowe (S) oraz prędkości w okresie wczesnego napełniania komór (E).

Ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP) wyznaczano ze wzoru $PCWP = 1,24 E/E_m + 2$, gdzie E jest prędkością napływu mitralnego we wczesnym okresie napełniania komory (mierzoną metodą dopplerowską fali ciągłej), E_m prędkością ruchu pierścienia mitralnego (wyznaczaną metodą TDE z projekcji 4-jamowej koniuszkowej) [14].

Ad 5. Wysiłkowe badanie EKG

Wysiłkowy zapis EKG, wykonywany podczas wysiłkowego badania SPECT (zob. niżej), interpretowano pod względem klasycznych objawów niedokrwienia (poziome lub skośne w dół obniżenia odcinka ST o $\geq 0,1$ mV lub inwersja załamka T) [41].

Ad 6. SPECT serca

Badania SPECT wykonano przy użyciu aparatury ECAM Gamma Camera (Siemens, Niemcy) w spoczynku oraz podczas wysiłku w protokole dwudniowym zgodnym ze standardami [42]. W pierwszym dniu, podczas submaksymalnego wysiłku na bieżni ruchomej, podawano dożylnie izotop Tc-99m sestamibi w dawce 25–40 mCi (dawka in-

dywidualna była wyznaczana w zależności od masy ciała pacjenta), po czym kontynuowano wysiłek przez minutę po jego podaniu. Obrazowanie Tc-99m sestamibi SPECT rozpoczynano 15–30 minut później. W drugim dniu wykonywano badanie spoczynkowe. Obrazowanie przeprowadzano podczas rotacyjnego ruchu głowic w 60 projekcjach, po 20 sekund na projekcję. Perfuzję miokardium oceniano w 17 segmentach lewej komory. Wyznaczano liczbę segmentów ze spoczynkowymi (trwałymi) oraz indukowanymi wysiłkiem zaburzeniami perfuzji.

Ad 7. Ocena zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych przy użyciu MSCT

Oceny liczby i objętości zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych oraz wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych dokonano przy użyciu wielorzędowego aparatu CT (Somatom Definition, Siemens, Niemcy). Obrazy bramkowane zapisem EKG, otrzymując skany 3-milimetrowej grubości obrazujące całe serce. Zwapnienia w tętnicach wieńcowych definiowano jako obszary o atenuacji > 130 jednostek Hounsfielda w więcej niż czterech sąsiadujących pikselach. Analizę ilościową wskaźnika uwapnienia przeprowadzono przy użyciu stacji roboczej 3D Leonardo (Siemens, Niemcy) [43].

Chorzy na SLE kwalifikowani do badania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania atorwastatyny byli randomizowani do grupy aktywnie leczonej lub grupy placebo. Chorzy aktywnie leczeni otrzymywali atorwastatinę 40 mg dziennie, w pojedynczej dawce wieczorem. Chorzy z grupy placebo otrzymywali w tym samym czasie substancję pozbawioną działania farmakologicznego, o dobranym do tabletek atorwastatyny kształcie i kolorze. Leczenie prowadzono przez rok. Wszystkie badania omówione powyżej zostały wykonane podczas randomizacji oraz po roku leczenia przez personel medyczny nieświadomy przynależności chorych do poszczególnych grup.

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu Statistica Six Sigma (StatSoft Inc., USA). Dane numeryczne wyrażano jako wartości średnie \pm odchylenia standardowe lub jako proporcje. Zmienne ciągłe porównywano przy użyciu testu t. Różnice pomiędzy proporcjami wyznaczano za pomocą testu chi-kwadrat. Znamienność statystyczną przyjęto na poziomie $p < 0,05$.

Poszczególne grupy badanych chorych oraz osób z grupy kontrolnej zostały szczegółowo scharakteryzowane w załączonych publikacjach, stanowiących trzon niniejszej pracy.

Od wszystkich osób biorących udział w badaniu uzyskano świadomą zgodę. Badanie jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi etyki prac naukowych zawartymi w Deklaracji Helsińskiej z 1975 roku. Program został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (opinia nr KBET/2/L/2006 z 12 stycznia 2006 roku).

Wykonanie badań było możliwe dzięki środkom finansowym przyznanych w ramach projektu KBN numer N40201231/0460 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

WYNIKI – PODSUMOWANIE

Zmiany strukturalne i czynnościowe w sercu u chorych na SLE, SSc i DPM

U chorych na SSc stwierdzono istotną dysfunkcję rozkurczową lewej komory (w badaniu TDE prędkość ruchu pierścienia mitralnego w okresie rozkurczu [E] wynosiła $8,61 \pm 2,3$ cm/s vs $12,4 \pm 3,5$ cm/s w grupie kontrolnej; $p < 0,01$) oraz zachowaną funkcję skurczową lewej komory (prędkość ruchu pierścienia mitralnego w okresie skurczu [S] wynosiła $7,85 \pm 1,5$ cm/s vs $7,95 \pm 0,9$ cm/s w grupie kontrolnej; $p - ns$).

U chorych na SLE i DPM obserwowano często pogrubienie płatków zastawkowych i/lub osierdzia (płatki mitralne lub aortalne pogrubiały u 38 [63,3%] chorych na SLE, 7 [46,7%] chorych na DPM; osierdzie pogrubiało u 36 [60%] chorych na SLE]. Ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych było istotnie podwyższone u chorych na SSc ($13,8 \pm 3,5$ mmHg) i DPM ($13,2 \pm 2,5$ mmHg) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($9,2 \pm 3,7$ mmHg; $p < 0,01$).

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze było podwyższone (> 30 mmHg) u 26 (46,3%) chorych na SSc, 10 (16,7%) chorych na SLE i 3 (20,0%) chorych na DPM. Podwyższenie RVSP > 45 mmHg stwierdzono u 6 (10%) chorych na SSc. Pomimo częstego występowania podwyższonego RVSP w grupie SSc powiększenie prawej komory stwierdzono jedynie u 3 (11,5%) z tych chorych. Podwyższenie RVSP w grupie SLE i DPM manifestowało się natomiast zawsze powiększeniem prawej komory.

Czynność skurczowa i rozkurczowa prawej komory mierzona za pomocą prędkości ruchu pierścienia trójdzielnego techniką TDE była zaburzona u chorych z chorobami układowymi tkanki łącznej w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej.

Niedokrwienie miokardium w SLE – czułość i swoistość metod diagnostycznych oraz znaczenie kliniczne niedokrwienia

SPECT wykazała obecność ubytków perfuzji miokardium u 25 (50%) chorych na SLE: ubytki trwałe (spoczynkowe) obserwowano u 18 (36%), wysiłkowe u 7 (14%) chorych. Podczas pierwszej obserwacji u żadnego chorego nie stwierdzono klinicznych objawów choroby niedokrwiennej serca, cech niedokrwienia w spoczynkowym zapisie EKG lub zaburzeń kurczliwości odcinkowej lewej komory mogących przemawiać za uszkodzeniem niedokrwinnym. Klasyczne elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia podczas testu wysiłku stwierdzono u 17 (34%) chorych. Badanie MSCT wykazało obecność zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych u 12 (24%) chorych. Wartość wskaźnika uwapnienia wynosiła od 1 do 843,2 (średnio $113,5 \pm 259,7$).

W porównaniu z badaniem SPECT wysiłkowy zapis EKG charakteryzował się 68-procentową czułością oraz stuprocentową swoistością w wykrywaniu niedokrwienia mięśnia serca, podczas gdy badanie MSCT jedynie 28-procentową czułością i 58-procentową swoistością.

Podczas 5-letniej obserwacji u jednego chorego, u którego stwierdzono zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego i najwyższy wskaźnik uwapnienia (843,2), pojawiły się objawy choroby niedokrwiennej serca w klasie II według Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS). Pacjent ten zmarł podczas zaostrzenia SLE w wyniku powikłań anemii. U dwóch innych chorych z ubytkami perfuzji miokardium oraz zwapnieniami tętnic wieńcowych obserwowano pojawienie się objawów w klasie I CCS. Wykonana u nich koronarografia wykazała przyścienne zmiany miażdżycowe, nieistotne hemodynamicznie.

Wpływ ogólnoustrojowego procesu zapalnego oraz autoimmunizacji na zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym u chorych na SLE

U chorych, u których obserwowano pogrubienie płatków zastawkowych i/lub osierdzia, stwierdzono istotnie podwyższony poziom CRP ($6,0 \pm 4,6$ mg/l) oraz obniżone poziomy C3c ($0,85 \pm 0,3$ g/l) i C4 ($0,11 \pm 0,07$ g/l) w porównaniu z chorymi z prawidłowym obrazem echokardiograficznym zastawek i osierdzia (CRP $1,0 \pm 0,9$ mg/l, $p < 0,05$; C3c $1,03 \pm 0,3$ g/l, $p < 0,05$; C4 $0,17 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,05$). Osierdzie i/lub płatki zastawkowe były pogrubiałe u wszystkich chorych, u których czas trwania choroby był dłuższy niż 8 lat. U chorych z takimi zmianami stwierdzono ponadto tendencję do wyższych poziomów przeciwciał aCL IgG ($15,70 \pm 12,03$ RU/ml) i anty β 2GPI IgG ($4,68 \pm 7,5$ RU/ml) w porównaniu z chorymi bez zmian morfologicznych (aCL IgG $10,35 \pm 13,5$ RU/ml, p – ns; anty β 2GPI IgG $0,75 \pm 1,52$ RU/ml, p – ns).

Grupa chorych z podwyższonym ciśnieniem skurczowym w prawej komorze (RVSP > 30 mmHg) charakteryzowała się istotnie wyższymi poziomami przeciwciał aCL IgG ($27,67 \pm 11,8$ RU/ml) oraz anty β 2GPI IgG ($9,75 \pm 5,1$ RU/ml) w porównaniu z grupą chorych z prawidłowym RVSP (aCL IgG $8,99 \pm 6,0$ RU/ml, $p < 0,01$; anty β 2GPI IgG $0,97 \pm 0,04$ RU/ml, $p < 0,01$). Podobnie grupa chorych z ubytkami perfuzji w badaniu SPECT charakteryzowała się wyższymi poziomami tych przeciwciał (aCL IgG $23,08 \pm 14,5$ RU/ml anty β 2GPI IgG $7,4 \pm 5,8$ RU/ml) w porównaniu z grupą chorych bez zaburzeń perfuzji (aCL IgG $8,05 \pm 4,5$ RU/ml, $p < 0,02$; anty β 2GPI IgG $1,05 \pm 0,04$ RU/ml, $p < 0,01$). Poziomy powyższych przeciwciał w klasie IgM nie różniły się znamienne między grupami.

Występowanie oraz poziom przeciwciał przeciwdądrowych, stwierdzanych u 56 (93,3%) chorych, nie wykazały korelacji za zmianami stwierdzanymi w badaniach echokardiograficznym i SPECT.

Poziom przeciwciał aCL IgG > 20 RU/ml wskazywał na obecność ubytków perfuzji w badaniu SPECT ze stuprocentową czułością i 68-procentową swoistością, podczas gdy poziom przeciwciał anty β 2GPI IgG > 3 RU/ml wskazywał na podwyższenie RVSP (> 30 mmHg) ze stuprocentową czułością i 78-procentową swoistością.

W badanej grupie chorych na SLE nie stwierdzono zależności między klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy (otyłością, nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu, hiperlipidemią, cukrzycą) lub poziomem CRP, C3c, C4 a obecnością zwapnień w tętnicach wieńcowych lub ubytków perfuzji w SPECT serca. Obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych była natomiast związana z podwyższeniem poziomu przeciwciał aCL IgG > 20 RU/ml (ryzyko względne [RR] = 4,13), przeciwciał anty β 2GPI IgG > 3 RU/ml (RR = 4,16) oraz obecnością antykoagulantu toczeniowego (LA) (RR = 4,43).

Bezpieczeństwo i skuteczność atorwastatyny w hamowaniu progresji miażdżycy u chorych na SLE

Zastosowanie atorwastatyny w dawce 40 mg na dobę przez 12 miesięcy spowodowało znamienne obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego ($5,1 \pm 1,2$ do $4,4 \pm 0,7$ mmol/l, tj. o 13%; $p < 0,05$), cholesterolu LDL ($2,9 \pm 1,0$ do $2,3 \pm 0,6$ mmol/l, tj. o 21%; $p < 0,05$), triglicerydów ($1,6 \pm 0,6$ do $1,2 \pm 0,5$ mmol/l, tj. 25%; $p < 0,05$) i CRP ($4,4 \pm 4,1$ do $2,7 \pm 1,7$ mg/l, tj. o 39%; $p < 0,05$). Powyższych zmian nie obserwowano w grupie placebo. Poziomy enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AlAt], aminotransferazy asparaginowej [AspAt]) oraz kinazy kreatynowej (CPK) były prawidłowe u wszystkich chorych z grupy aktywnie leczonej atorwastatyną. Podczas rocznego leczenia nie było konieczności odstawiania leku.

Średnia wartość wskaźnika SLEDAI nie uległa zmianie w żadnej grupie chorych. Zaostrzenie SLE (wzrost SLEDAI ≥ 3) stwierdzono u 2 chorych z grupy atorwastatyny (pojawienie się krwinkomoczu) oraz u jednego chorego z grupy placebo (pojawienie się krwinkomoczu i ropomoczu).

Podczas rocznej terapii zaawansowanie zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych uległo znamienneму nasileniu w grupie placebo (objętość zwapnień wzrosła z $35,2 \pm 44,9$ mm³ do $62,9 \pm 72,4$ mm³; $p < 0,05$; wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych wzrósł z $32,1 \pm 39,1$ do $59,5 \pm 64,4$; $p < 0,05$). W grupie atorwastatyny nie stwierdzono progresji zwapnień (objętość zwapnień wyjściowo $54,5 \pm 62,4$ mm³, po roku $51,0 \pm 47,6$ mm³; p – ns; wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych wyjściowo $44,8 \pm 50,6$, po roku $54,9 \pm 62,5$; p – ns).

Spośród 9 chorych z grupy placebo, u których uwidoczniło się obecność zwapnień wyjściowo, zwiększenie ich objętości o > 10 mm³ obserwowano u 5 chorych, natomiast u jednego chorego stwierdzono pojawienie się zwapnień *de novo*. W grupie atorwastatyny nie stwierdzono takiego zwiększenia objętości zwapnień u żadnego z 6 chorych, u których występowały one wyjściowo.

DYSKUSJA

Zmiany strukturalne i czynnościowe w sercu u chorych na SLE, SSs i DPM

W grupie chorych na SSs najczęściej stwierdzaną patologią w obrębie serca były zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory manifestujące się nieprawidłowym napływem mitralnym do lewej komory.

Zmiany w sercu w SSs są jednym z głównych czynników pogarszających rokowanie w tej grupie chorych [44, 45]. Wynikają z proliferacji fibroblastów i wzmożonej produkcji kolagenu [46]. Opisywane są przede wszystkim dysfunkcja rozkurczowa lewej komory [47, 48] oraz niedokrwienie miokardium [49, 50]. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory obserwuje się rzadko [51]. W niniejszym badaniu czynność skurczowa lewej komory była prawidłowa u wszystkich chorych na SSs, a wartość frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie SSs porównywalna z jej wartością u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Prawidłowa czynność skurczowa pomimo zmian patologicznych w obrębie miokardium może być częściowo tłumaczona wzmożoną stymulacją adrenergiczną, która u chorych na SSs manifestuje się często obserwowaną tachykardią [52]. Niedokrwienie mięśnia sercowego w SSs nie ma istotnego wpływu na czynność skurczową lewej komory, gdyż wynika z tendencji do obkurczania się bardzo małych naczyń tętniczych (o średnicy od 150 do 500 μm) i obliteracji kapilar, prowadzących do formowania jedynie małych obszarów niedokrwienia w ogólnie prawidłowo perfundowanym miokardium [50, 53, 54]. Wiadomo natomiast, że nawet małe obszary niedokrwienia mogą istotnie nasilić zaburzenia czynności rozkurczowej, wynikającej głównie z włóknienia mięśnia sercowego [55]. Istotna dysfunkcja rozkurczowa lewej komory została potwierdzona badaniem TDE, co jest zgodne z wynikami badań innych autorów [48]. Ważną obserwacją było stwierdzenie zaburzeń czynności rozkurczowej lewej komory pomimo prawidłowej grubości jej mięśnia: dysfunkcja rozkurczowa w SSs nie jest więc spowodowana przerostem mięśnia lewej komory.

Stwierdzenie zaburzeń czynności rozkurczowej u chorych na SSs ma istotne implikacje kliniczne. Rokowanie u chorych z objawami rozkurczowej niewydolności serca jest równie złe, jak u chorych ze skurczową niewydolnością serca [56–58].

Podczas gdy rozkurczowa niewydolność lewej komory jest typowa dla chorych na SSs, inny patomechanizm SLE i DPM prowadzi do odmiennych wyników badania echokardiograficznego. W przebiegu SLE i DPM wzmożony, uogólniony proces zapalny może się przyczyniać do pogrubienia płatków zastawkowych i/lub osierdzia. Ciężkim powikłaniem, obserwowanym jednak rzadko, jest zwężenie zastawkowe. W niniejszym badaniu zwężenie zastawki mitralnej lub aortalnej stwierdzono jedynie u 2 spośród 135 chorych. Pomimo niskiej częstości występowania zwężeń zastawkowych pogrubienie płatków zastawki mitralnej i/lub aortalnej obserwowano często, szczególnie u chorych na SLE. Zmiany te są najpewniej związane z uogólnionym procesem zapalnym oraz obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) [59], podczas gdy podstawowym mechanizmem patogenetycznym w SSs i DPM są, odpowiednio, wzmożona produkcja kolagenu i zapalenie mięśni. Zmiany na płatkach zastawkowych odpowiadają zaburzeniom struktury osierdzia: jego pogrubienie stwierdzono u większości chorych na SLE, podczas gdy było ono rzadkie u chorych na SSs. Zmiany na płatkach zastawkowych nie wpływały istotnie na niedomykalność zastawek. Stwierdzana częściej niedomykalność zastawki trójdzielnej była związana z podwyższeniem

ciśnienia skurczowego w prawej komorze, a nie z patologią samych płatków zastawkowych.

Poza zaburzeniami czynności lewej komory i zmianami patologicznymi na płatkach zastawkowych zmiany dotyczące prawej komory serca i krążenia płucnego stanowią drugi ważny czynnik rokowniczy [46, 60]. W opublikowanych ostatnio pracach istotną niewydolność prawej komory stwierdzano głównie u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, u których występowało nadciśnienie płucne [61, 62], szczególnie z towarzyszącym zwłóknieniem płuc [63]. W niniejszej pracy zastosowanie TDE wykazało obecność zaburzeń czynności prawej komory także u chorych z prawidłowym ciśnieniem w tętnicy płucnej. Może to wynikać ze zmian patologicznych w miokardium prawej komory, związanych ze zwiększoną wrażliwością na niedokrwienie, patologią wewnątrznaczyniową, upośledzoną funkcją miocytów i/lub nieprawidłowym gromadzeniem lub strukturą kolagenu [64–66].

Podwyższone (> 30 mmHg) ciśnienie skurczowe w prawej komorze stwierdzono u prawie połowy chorych na SSc oraz u $\frac{1}{5}$ chorych na SLE lub DPM. Spośród tej grupy nadciśnienie płucne (> 45 mmHg) występowało u 6 (10%) chorych na SSc. Interesujący jest fakt, że wielkość prawej komory była prawidłowa u 3 chorych na SSc pomimo obecności nadciśnienia płucnego, podczas gdy w grupach SLE i DPM nawet nieznaczne podwyższenie RVSP prowadziło do powiększenia prawej komory. Jest to najpewniej związane ze zwiększoną sztywnością prawej komory u chorych na SSc, potwierdzoną badaniem TDE. Zatem prawidłowa wielkość prawej komory u chorych na SSc nie wyklucza nadciśnienia płucnego: ciśnienie skurczowe w prawej komorze powinno być zawsze mierzone podczas rutynowego badania echokardiograficznego.

Badanie TDE umożliwia ocenę ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, które odzwierciedla zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory. Podwyższenie PCWP > 15 mmHg zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płuc i istotnie obniża wydolność wysiłkową chorych [67]. Obecnie podwyższenie PCWP obserwowano głównie u chorych na SSc i DPM. Wynikające stąd (a także z włóknienia płuc) ograniczenie tolerancji wysiłku może występować u $\frac{1}{3}$ chorych z tych grup. Dane z literatury przedmiotu wskazują, że nawet niewielkiego stopnia zmiany w krążeniu płucnym u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej mogą prowadzić do znacznego ograniczenia aktywności fizycznej [68].

Powyższe wyniki mogą mieć istotne znaczenie dla ustalenia sposobu postępowania z chorymi na układowe choroby tkanki łącznej, ukierunkowując ich leczenie.

Stwierdzenie niewydolności serca spowodowanej zaburzeniami czynności rozkurczowej lewej komory powinno skłonić do ograniczenia – na ile to możliwe – progresji procesu włóknienia. Należy tu podkreślić rolę inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI). Badania potwierdzają, że angiotensyna II stymuluje aktywność fibroblastów i zwiększa syntezę kolagenu [69, 70]. Zwiększając ekspresję genu dla transformującego czynnika wzrostu beta1 (TGF beta1), prowadzi do wzmożonej syntezy kolagenu w mięśniu sercowym [71]. Sun i wsp. [72] wykazali, że w obszarach zwłókniałego miokardium lokalne stężenie angiotensyny II oraz receptorów angiotensynowych AT1 i receptorów TGF beta1 jest zwiększone. W eksperymentalnym modelu nadciśnienia tętniczego u szczurów leczenie inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, lizinoprylem, zmniejszało nasilenie włóknienia mięśnia sercowego [73].

Zmiany w sercu związane z aktywnym, ogólnoustrojowym procesem zapalnym u chorych na SLE i DPM wymagają zazwyczaj leczenia kortykosteroidami [5, 74]. U niektórych chorych skuteczne okazały się cyklofosfamid i azatiopryna; stosowano także dożylnie wlewy immunoglobulin [75, 76].

Chorzy z nadciśnieniem płucnym wymagają przeprowadzenia testów reaktywności naczyń płucnych. U pacjentów z zachowaną wazoreaktywnością należy rozpocząć leczenie blokerem kanału wapniowego, a u pozostałych chorych terapię lekami korygującymi dysfunkcję śródbłonna i działającymi antyproliferacyjnie [77].

Wpływ inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę na czynność rozkurczową lewej komory u chorych na SSz, a także znaczenie leków immunosupresyjnych w zapobieganiu powikłaniom sercowym u chorych na SLE i DPM, powinny stać się celem dużych prospektywnych badań klinicznych. Należy jednak podkreślić, że leczenie chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej powinno być oparte na diagnostyce nieinwazyjnej z użyciem badania echokardiograficznego oraz tkankowej echokardiografii dopplerowskiej.

Niedokrwienie miokardium w SLE – czułość i swoistość metod diagnostycznych oraz znaczenie kliniczne

Możliwość diagnostyki subklinicznych stadiów choroby w populacji ogólnej przyczynia się do identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [78]. W populacji chorych na SLE nie ma jednak zgodności co do wyboru najlepszej metody diagnostycznej mogącej wykazać subkliniczną chorobę niedokrwinną serca. Koronarografia, jako badanie inwazyjne, nie może służyć jako metoda przesiewowa. Szeroko stosowany elektrokardiograficzny test wysiłkowy jest narzędziem niewystarczającym, w związku ze stosunkowo niską czułością (68%) i swoistością (77%): około 32% chorych z niedokrwieniem mięśnia sercowego nie zostaje zdiagnozowanych za pomocą tej metody [79]. W niedawnym polskim badaniu 22 kobiet ze SLE potwierdzono małą przydatność testu wysiłkowego w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca w tej populacji [80]. Podobnie odcinkowe zaburzenia czynności skurczowej lewej komory w spoczynkowym badaniu echokardiograficznym widoczne są jedynie u chorych po zawale serca, u których martwicy uległo $\geq 20\%$ grubości mięśnia komory.

Opublikowane prace podkreślają wysoką wartość prognostyczną SPECT serca u chorych z chorobą wieńcową [81, 82]. To nieinwazyjne badanie charakteryzuje się bardzo wysoką czułością (91–100%) w wykrywaniu niedokrwienia [81, 83]. W niniejszej pracy przydatność innych metod diagnostycznych do rozpoznawania choroby niedokrwiennej serca została zatem porównana z badaniem SPECT.

Otrzymane wyniki potwierdzają dotychczas opublikowane dane wskazujące na wysoką częstość zaburzeń perfuzji miokardium widocznych w badaniu SPECT u chorych na SLE [84, 85]. Obecnie zaburzenia perfuzji obserwowano u 50% chorych, pomimo prawidłowych zapisów spoczynkowego EKG i braku klinicznych objawów niedokrwienia lub zaburzeń kurczliwości odcinkowej lewej komory. Ubytki perfuzji w miokardium stwierdzono przede wszystkim w spoczynku, wykazując trwałe uszkodzenie mięśnia sercowego. U większości chorych liczba nieperfundowanych segmentów lewej komory była mała. Wiadomo jednak, że obecność nawet niewielkich ubytków perfuzji widocznych w badaniu SPECT znacznie pogarsza rokowanie [17, 86]. Spośród 25 chorych z zaburzeniami perfuzji test wysiłkowy wykazał niedokrwienie u 17 (68%) chorych. Potwierdza to niską czułość wysiłkowego EKG w rozpoznawaniu niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych na SLE. Spoczynkowe badanie EKG oraz ocena odcinkowych zaburzeń kurczliwości lewej komory w spoczynkowym badaniu echokardiograficznym dały wyniki prawidłowe u wszystkich chorych z niedokrwieniem.

Obok zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego u 24% bezobjawowych chorych na SLE wykazano obecność uwapnionych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Spośród wszystkich naczyń tętniczych tętnice wieńcowe są najczęściej dotknięte miażdżycą: w ostatnio opublikowanym badaniu 50 chorych na SLE [87] częstość występowania zmian miażdżycowych uwidocznionych w MSCT była największa w tętnicach

wieńcowych (42% chorych ze zmianami), a następnie w tętnicach szyjnych (24% chorych ze zmianami).

Znaczenie wskaźnika uwapnienia tętnic (*calcium score*) jako parametru rokowniczego u chorych bezobjawowych, o pośrednim ryzyku powikłań choroby niedokrwiennej serca, jest w ostatnim czasie intensywnie badane [88, 89]. Dotychczasowe dane wykazują, że obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych jest istotnym czynnikiem prognostycznym krótko- i długoterminowym wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych [18–20]. Nawet u chorych z prawidłowym wynikiem badania SPECT podwyższony wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, związany z obecnością małych, nieistotnych hemodynamicznie zmian miażdżycowych, identyfikuje osoby o wysokim długoterminowym ryzyku sercowym [18]. Wskaźnik uwapnienia wynoszący 0 świadczy o bardzo małym ryzyku, nawet w populacjach o dużym zagrożeniu związanym z występowaniem innych chorób, np. cukrzycy [90].

Czynniki mogące wpływać na zwiększoną częstość obserwowanych zaburzeń perfuzji miokardium i przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych u chorych na SLE zostały omówione poniżej. W tym miejscu należy jednak wspomnieć, że aPL obecne u chorych na SLE mogą być przyczyną epizodów mikrozatorowości tętniczej w krążeniu wieńcowym [91]. Epizody zakrzepowo-zatorowe mogą prowadzić do widocznych, ograniczonych przestrzennie, trwałych ubytków perfuzji miokardium. W badanej grupie chorych nie obserwowano ubytków charakterystycznych dla klasycznego krytycznego zwężenia lub zamknięcia tętnicy nasierdziejowej, o dużym obszarze, pokrywającym się z obszarem unaczynienia danej tętnicy.

Podłoże zakrzepowo-zatorowe zaburzeń mikrokrażenia wieńcowego może być także potwierdzone porównaniem wyników badań SPECT i MSCT. Spośród 25 chorych z zaburzeniami perfuzji wieńcowej uwapnione blaszki miażdżycowe uwidoczniono jedynie u 7 (28%) chorych. Tak więc większość zaburzeń perfuzji miokardium (u 18 [72%] chorych) nie wynikało z obecności klasycznych zmian miażdżycowych. Otrzymane obecnie wyniki są zgodne z danymi jedynej opublikowanej dotychczas na ten temat pracy [92]: u chorych z zaburzeniami perfuzji wieńcowej obserwowano prawidłowe nasierdziowe tętnice wieńcowe podczas koronarografii. Podczas gdy wewnątrz-naczyniowy zakrzep może ulec z czasem rozpuszczeniu, uwapniona zmiana miażdżycowa ma charakter stały i jest widoczna podczas angiografii. Tak więc badanie SPECT może wykazać niedokrwienie mięśnia sercowego spowodowane przez czynniki specyficzne dla SLE. Wykazanie patologii u takich chorych metodą MSCT jest często niemożliwe.

Podczas 5-letniej obserwacji u 3 (6%) chorych wystąpiły objawy choroby niedokrwiennej serca. Stosunkowo niska częstość występowania klinicznie istotnego niedokrwienia serca w badanej grupie chorych może wynikać z niskich wartości wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych. Podczas gdy istotne pogorszenie rokowania ze wzrostem częstości występowania epizodów wieńcowych (do > 50% chorych podczas 12-letniej obserwacji) opisano u pacjentów ze wskaźnikiem uwapnienia > 400 [18], średnia wartość tego wskaźnika u obecnie badanych chorych wynosiła 113,5. Niemniej jednak u 3 chorych, u których pojawiły się objawy choroby wieńcowej, na początku obserwacji stwierdzono zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego (SPECT) oraz zwapnienia w tętnicach wieńcowych (MSCT). U jednego chorego z objawami w klasie II CCS, który zmarł w okresie obserwacji, stwierdzono najwyższy obserwowany wskaźnik uwapnienia (843,2) oraz zaburzenia perfuzji miokardium w 3 segmentach lewej komory. U chorych z objawami w klasie I CCS wykonano koronarografię, stwierdzając przyścienne zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych. Dane z amerykańskiej bazy chorych z toczniem LUMINA [93] potwierdzają obserwowaną w niniejszym badaniu częstość występowania klinicznie istotnych chorób serca: objawy zapalenia wsierdza, bóle dławicowe, objawowe zaburzenia rytmu serca lub zastoinowa niewydolność serca występowały u 6,8% chorych.

Pomimo stosunkowo niskiej częstości występowania objawowej choroby niedokrwiennej serca u badanych obecnie chorych na SLE należy podkreślić istotne znaczenie rokownicze zmian patologicznych uwidoczniionych podczas SPECT i MSCT. W jedynej opublikowanej pracy poświęconej wynikom koronarografii u chorych na SLE [83] spośród 21 pacjentów z zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego blaszki miażdżycowe uwidoczniiono u 8 (38%) chorych. Wyniki innego badania wykazują, że SPECT i MSCT są niezależnymi i uzupełniającymi się metodami diagnostycznymi w ustaleniu rokowania krótko- i długoterminowego oraz że dodatkowe zastosowanie badania MSCT znacząco poprawia wartość prognostyczną SPECT u chorych bez klinicznych wyznaczników choroby wieńcowej [18]. Wyniki niniejszej pracy wskazują także na fakt, że objawowa postać choroby wieńcowej rozwija się u pacjentów, u których zarówno SPECT, jak i MSCT wykazują obecność zmian patologicznych w sercu.

Wpływ ogólnoustrojowego procesu zapalnego oraz autoimmunizacji na zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym

Przeciwciała antyfosfolipidowe zwiększają ryzyko zakrzepicy tętniczej i żyłnej [94]. Dane dotyczące ich wpływu na inne manifestacje kliniczne u chorych na SLE są jednak sprzeczne. Wyniki niektórych badań z wykorzystaniem echokardiografii sugerują ich związek z patologią płatków zastawkowych [95, 96], inne badania jednak przeczą temu związkowi [97].

W niniejszej pracy podwyższone poziomy aCL IgG oraz anty β 2GPI IgG były związane ze wzrostem ciśnienia skurczowego w prawej komorze. Jest to pierwsze doniesienie potwierdzające wpływ podwyższonego poziomu aPL klasy IgG na obecność nadciśnienia płucnego u stabilnych, nieselekcjonowanych z innego powodu, chorych na SLE. Ostatnio Ceffe i wsp. [98] wykazali wyższą częstość występowania przeciwciał aCL u 10 chorych ze SLE i nadciśnieniem płucnym w porównaniu z 97 chorymi z prawidłowym ciśnieniem w tętnicy płucnej, ale w badaniu tym echokardiograficzny pomiar ciśnienia w tętnicy płucnej był wykonywany jedynie u chorych z klinicznymi lub radiologicznymi cechami nadciśnienia płucnego; poziom aCL nie był także oceniany ilościowo. W innym badaniu chorych z mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD) obecność nadciśnienia płucnego była związana w podwyższonym poziomie przeciwciał anty β 2GPI [99].

Istotną obserwacją niniejszej pracy jest związek zaburzeń perfuzji miokardium stwierdzanych badaniem SPECT z podwyższonymi poziomami przeciwciał aCL IgG oraz anty β 2GPI IgG. Jest wysoce prawdopodobne, że zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego wynikają z małych, niemożliwych do uwidocznienia za pomocą metod nieinwazyjnych, zakrzepów w mikrokrażeniu wieńcowym. Zakrzepy te powodują powstanie trwałych (spoczynkowych) zaburzeń przepływu krwi w niewielkich obszarach miokardium.

Otrzymane wyniki są zgodne z danymi z dużego badania 380 chorych na SLE [100] wykazującymi, że podwyższony poziom aPL wpływał istotnie na ryzyko wystąpienia zawału serca, a w mniejszym stopniu na obecność klasycznych zmian miażdżycowych: do powstawania ognisk martwicy mięśnia sercowego dochodziło zatem niezależnie od obecności zmian miażdżycowych, a prawdopodobnym mechanizmem była zakrzepica wewnątrznaczyniowa. Podobnie podwyższenie ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej związane z występowaniem aCL może wynikać z mikrozakrzepicy/mikrozatorowości, powodującej podwyższenie oporów naczyń płucnych, wzrost ciśnienia skurczowego w prawej komorze oraz powiększenie prawej komory.

Obecne badanie wykazało brak istotnego wpływu klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (otyłości, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, hiperlipidemii, cukrzycy) na obecność i stopień nasilenia zwapnień w tętnicach wieńcowych oraz zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego u chorych na SLE. Co więcej, uogólniony proces zapalny, manifestujący się podwyższeniem stężenia CRP oraz obniżeniem poziomu składowych C3c i C4 układu dopełniacza, nie wpływał istotnie na rozwój zmian miażdżycowych. Może to być związane z niższym (w stosunku do opublikowanych badań) poziomem CRP u obecnie badanych chorych: uszkodzenia w układzie sercowo-naczyniowym opisano u pacjentów z podwyższeniem poziomu CRP > 20 mg/l [93].

Jakkolwiek u chorych na SLE z zaburzeniami perfuzji miokardium oraz zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych znaczenie klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej jest małe, stwierdzono u nich wzmożoną autoimmunizację, wyrażającą się podwyższeniem poziomów aCL IgG oraz antyβ2GPI IgG. W ostatnich publikacjach wzrasta zainteresowanie wpływem reakcji autoimmunologicznych na inicjowanie oraz przyspieszenie procesu depozycji lipidów i formowania blaszki miażdżycowej [101]. Spośród aPL główną rolę w patogenezie miażdżycy przypisuje się przeciwciałom aCL i antyβ2GPI [102]. *In vitro* wykazano, że w przypadku obecności przeciwciał aCL przeciwciała antyβ2GPI przyspieszają ich wiązanie do komórek śródbłonna, co prowadzi do zakrzepicy [103]. Ponadto przeciwciała antyβ2GPI mogą wiązać się bezpośrednio z oksydowanymi cząsteczkami LDL, tworząc wysoce immunogenne kompleksy, stanowiące jeden z mechanizmów rozwoju zmian miażdżycowych u chorych na SLE [103]. Uwapnione zmiany miażdżycowe mogą się tworzyć także na podłożu mikrozakrzepów. Możliwy mechanizm ich powstawania omówiono powyżej.

U chorych ze zwapnieniami w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzono wyższy poziom przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w porównaniu z grupą chorych bez zwapnień. W literaturze przedmiotu istnieje jedynie kilka doniesień dotyczących możliwego wpływu aterogenego tych przeciwciał. W badaniu *in vitro* [104] wykazano, że kompleksy immunologiczne złożone z przeciwciał anty-dsDNA, DNA oraz cząsteczek LDL nasilają odkładanie się cholesterolu w błonie mięśniowej ściany tętnic oraz wykazują działanie cytotoksyczne. Wykazano ponadto, że stwierdzenie występowania ANA ma istotne znaczenie w ocenie ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, także u chorych, u których nie zdiagnozowano układowej choroby o podłożu autoimmunologicznym [105].

Jak wspomniano powyżej, wyniki niektórych badań z wykorzystaniem echokardiografii sugerują związek wysokiego poziomu aPL ze zmianami patologicznymi płatków zastawkowych [95, 96]. U ponad 30% chorych na SLE z wysokim poziomem aPL IgG (> 80 IU/ml) stwierdza się obecność guzków na płatkach zastawkowych, a częstość ich występowania jest mniejsza u chorych z umiarkowanym poziomem aPL IgG (16–80 IU/ml, 20% chorych) i bez przeciwciał aPL IgG (4% chorych) [95]. Podczas gdy pogrubienie płatków zastawkowych obserwowano przede wszystkim u chorych z zespołem antyfosfolipidowym [106], w niniejszej pracy stwierdzono także związek częstości występowania tej patologii z nasileniem ogólnoustrojowego procesu zapalnego manifestującego się podwyższonymi poziomami CRP. Wysoki poziom CRP jest niezależnym i znaczącym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych na SLE [107, 108]. W grupie 637 chorych na SLE z badania LUMINA [93] wysoki poziom CRP związany był z częstszym występowaniem zaburzeń sercowo-naczyniowych, a także z wyższą śmiertelnością. W niniejszym badaniu podwyższony poziom CRP obserwowano u chorych z pogrubieniem płatków zastawkowych i/lub osierdzia. Dane te potwierdzają istotną rolę procesu zapalnego w rozwoju zmian w sercu w tej populacji. Dodatkowo związek ten został uwidoczniony wykazaniem obniżonych poziomów składowych C3c i C4 układu dopełniacza u tych chorych. Aktywacja układu dopełniacza, manifestująca się obniżeniem poziomu C3c i C4, może mieć także wpływ na przyspieszony rozwój

zmian miażdżycowych [109]. Stan zapalny wydaje się zatem podstawowym mechanizmem rozwoju zmian zastawkowych u chorych na SLE: cytokiny prozapalne, działając parakrynnie i autokrynnie, powodują powstawanie cząsteczek prooksydacyjnych i generują wolne rodniki [110] oraz zwiększają infiltrację zapalną tkanek [111]. Wpływ ogólnoustrojowego, przewlekłego procesu zapalnego na pogrubienie płatków zastawkowych i osierdzia jest także zgodny z obserwacją zależności czasu trwania choroby z występowaniem tej patologii. Była ona stwierdzana u wszystkich chorych na SLE, którzy chorowali od ponad 8 lat.

Otrzymane obecnie wyniki mogą mieć w przyszłości istotne znaczenie dla sposobu leczenia chorych na SLE. Obecność zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, ubytki perfuzji widoczne w badaniu SPECT oraz podwyższenie ciśnienia w tętnicy płucnej stanowią silne czynniki ryzyka zgonu w różnych populacjach chorych, w tym w grupie na SLE [17, 19, 20, 86, 112]. Prawdopodobny mechanizm mikrozakrzepowy/mikrozatorowy, leżący u ich podstaw, powinien skupić uwagę na zapobieganiu zakrzepicy u chorych, u których stwierdza się obecność aPL. Wykazano, że toczeń trzewny jest związany – nawet niezależnie od wpływu aPL – z podwyższonym ryzykiem zakrzepowym [91]. Dane z literatury przedmiotu wskazują, że u bezobjawowych chorych z przeciwciałami aCL profilaktyka przeciwzakrzepowa przy użyciu aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej w okresach zwiększonego ryzyka (zabiegi chirurgiczne, unieruchomienie) skutecznie redukuje liczbę powikłań zakrzepowo-zatorowych [113]. W tej grupie chorych jest także skuteczna pierwotna profilaktyka za pomocą aspiryny i hydroksychlorochiny [114].

Wpływ leczenia przeciwzakrzepowego na zaburzenia perfuzji miokardium, tworzenie się zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz zmianę oporów i ciśnień w krążeniu płucnym, a w konsekwencji na rokowanie u bezobjawowych chorych na SLE, u których stwierdza się aCL, powinien zostać zbadany w dużych prospektywnych badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo i skuteczność atorwastatyny w hamowaniu progresji miażdżycy u chorych na SLE

Inhibitory reduktazy HMG-CoA, nazywane statynami, stosowane szeroko u chorych z hiperlipidemią oraz chorobą niedokrwienną serca, są także zalecane u chorych na SLE, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub u których stwierdzono chorobę wieńcową [36, 115–118]. Nie ma natomiast przekonujących danych dotyczących skuteczności statyn u bezobjawowych chorych na SLE bez powikłań sercowo-naczyniowych. Zastosowanie badań SPECT i MSCT umożliwia precyzyjne określenie stopnia zaburzeń perfuzji miokardium i zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, daje zatem możliwość oceny wpływu statyn na te patologie, stwierdzane często u chorych na SLE.

Spośród wielu statyn dopuszczonych do stosowania w niniejszym badaniu wybrano atorwastatinę. W dwóch dużych badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych z hipercholesterolemią (ASAP [119], ARBITER [120]) atorwastatyna (w dawce 80 mg dziennie) okazała się skuteczniejsza w hamowaniu progresji zmian miażdżycowych, w porównaniu z simwastatyną lub prawastatyną. Aby zminimalizować liczbę ewentualnych działań niepożądanych związanych z leczeniem u chorych na SLE, lek stosowano w dawce 40 mg dziennie, zamiast maksymalnej dopuszczanej dawki (80 mg dziennie).

W wyniku leczenia atorwastatyną poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów uległ istotnemu obniżeniu. Co jednak wydaje się równie ważne, stwierdzono istotne obniżenie poziomu CRP u leczonych chorych. Jak wykazano uprzednio, stopień protekcji i zmniejszenia śmiertelności uzyskiwany poprzez stosowanie statyn nie może być tłumaczony jedynie ich wpływem przeciwlipidowym [121]. W dużym badaniu z udziałem 3745 chorych [122] wykazano, że pacjenci z niższym poziomem CRP uzyskanym leczeniem statynami mieli lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z wyższymi poziomami CRP, niezależnie od uzyskanego poziomu cholesterolu LDL. Potwierdzone obecnie obniżenie poziomu CRP w wyniku zastosowania atorwastatyny wydaje się szczególnie ważne u chorych na SLE, jako że głównym mechanizmem zmian narządowych w tej chorobie jest przewlekła reakcja zapalna.

Niniejsze badanie wykazuje po raz pierwszy skuteczność atorwastatyny w hamowaniu progresji miażdżycy u chorych na SLE. Objętość zwapniałych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych podczas trwania badania była stabilna w grupie chorych leczonych atorwastatyną, zwiększyła się natomiast istotnie w grupie chorych otrzymujących placebo. Poza wzrostem objętości zmian miażdżycowych w grupie placebo stwierdzono także zwiększenie wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zmian wartości wskaźnika uwapnienia według stosowanej skali Agatsona ma istotne ograniczenia: skala ta jest oparta na pomiarze powierzchni zwapnień oraz wskaźnika ich gęstości. Wskaźnik gęstości jest kategoryzowany przedziałowo, w sposób nieliniowy: dla zwapnień ocenianych na 130–200 jednostek Hounsfielda (HU) wskaźnik gęstości wynosi 1, dla zwapnień ocenianych na 201–300 HU wynosi 2 itd. [43]. Niewielka zmiana gęstości zwapnień w skali HU może zatem spowodować dużą zmianę wartości wskaźnika uwapnienia w skali Agatsona, a powtarzalność oceny zaawansowania zwapnień tą metodą jest ograniczona do ± 15 –20%. Może to tłumaczyć niewielki, nieznamienny statystycznie wzrost wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych w grupie leczonej atorwastatyną, pomimo niezmienionej objętości zwapnień.

Wykazane zahamowanie progresji miażdżycy przez atorwastatynę u chorych na SLE może mieć istotne implikacje rokownicze. Chang i wsp. [18] w badaniu obejmującym 1126 bezobjawowych osób bez choroby niedokrwiennej serca wykazali, że obecność uwapnionych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych stanowi niezależny wskaźnik prognostyczny wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji krótko- i długoterminowej. Ryzyko zawału serca lub konieczności rewaskularyzacji w tym prospektywnym badaniu o 7-letnim czasie obserwacji korelowało z wartością wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych i było najwyższe u chorych ze wskaźnikiem > 100 . W niniejszej pracy wartości wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych były niższe (średnio $39,9 \pm 50,9$), a okres obserwacji, po którym wykonywano ponownie badanie MSCT (jeden rok), był krótszy; w tym czasie nie stwierdzono żadnego przypadku zawału serca ani innej istotnej klinicznie manifestacji choroby niedokrwiennej serca. Niemniej jednak istotna progresja miażdżycy obserwowana w grupie placebo (wzrost średniej wartości wskaźnika uwapnienia o 85,4%) może doprowadzić do istotnych klinicznych objawów w dłuższym okresie obserwacji (co było tematem odrębnej publikacji i zostało opisane powyżej).

Leczenie atorwastatyną nie wykazało wpływu na zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego oceniane metodą SPECT. Obserwowane w badaniu MSCT zwapnienia w tętnicach wieńcowych były zbyt małe, by wpływać w sposób znaczący na spoczynkowe lub wysiłkowe zaburzenia przepływu krwi. Jak wspomniano, podczas badania SPECT nie obserwowano klasycznych obrazów charakterystycznych dla istotnie zwężonej niasierdziowej tętnicy wieńcowej, manifestujących się znacznym, dobrze odgraniczonym obszarem ubytku perfuzji, odpowiadającym obszarowi unaczynienia tętnicy. Opisane ubytki perfuzji o mniejszym obszarze, przede wszystkim o charakterze trwałym, mogą być związane – co opisano powyżej – z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego oraz

mikrozakrzepicą/mikrozatorowością w krążeniu wieńcowym, spowodowanymi obecnością aPL [123, 124]. Powyższe dane sugerują możliwość korzystnego wpływu leczenia przeciwkrzepliwego na przepływ krwi w mięśniu sercowym u chorych na SLE, podawanie atorwastatyny nie wpływa natomiast bezpośrednio na poprawę perfuzji miokardium.

Problem stosowania statyn u chorych na SLE jest istotnie związany z opisywanymi przypadkami wywołanego przez te leki zespołu toczniopodobnego [34, 125, 126]. Obserwowane u chorych zmiany skórne są podobne do zaburzeń występujących w podostym toczeniu rumieniowatym trzewnym. Sugeruje się dwa patomechanizmy rozwoju zmian. Po pierwsze, statyny mogą nasilać apoptozę komórek, a uwalnianie antygenów jądrowych do krążenia może być przyczyną zwiększonej produkcji autoprzeciwciał [127]. Podobny mechanizm leży u podstaw innych, w ten sam sposób działających czynników środowiskowych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe. Po drugie, istotne znaczenie może mieć bezpośredni wpływ immunomodulujący statyn na limfocyty T. W SLE dochodzi do przesunięcia równowagi między limfocytami Th1 i Th2 na stronę Th2, co się manifestuje wzmożeniem odpowiedzi B-komórkowej i nasileniem produkcji autoprzeciwciał [128].

U leczonych obecnie chorych nie obserwowano działań niepożądanych atorwastatyny: poziomy enzymów wątrobowych oraz kinazy fosfokreatynowej nie były podwyższone u żadnego leczonego pacjenta ze SLE. Co więcej, nie stwierdzono innych objawów ewentualnego negatywnego, stymulującego autoimmunizację, wpływu atorwastatyny. U żadnego chorego nie było konieczności odstawienia leku.

Przedstawione wyniki mogą mieć istotną wartość w podejmowaniu decyzji o leczeniu chorych na SLE. Obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz zaburzenia perfuzji miokardium są istotnymi wskaźnikami ryzyka zgonu [17–20, 86]. Ocena wpływu leczenia statynami i hamowania progresji miażdżycy na długoterminowe rokowanie bezobjawowych chorych na SLE powinna się stać celem dużych prospektywnych badań klinicznych.

WNIOSKI

1. Badanie echokardiograficzne wraz z tkankową echokardiografią dopplerowską pozwala uwidocznic często bezobjawowe zmiany patologiczne w obrębie serca u prawie wszystkich chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej. Podczas gdy nadmierna produkcja kolagenu w SSc skutkuje istotną dysfunkcją rozkurczową lewej komory, ogólnoustrojowy proces zapalny w SLE i DPM prowadzi do patologicznego pogrubienia płatków zastawkowych i/lub osierdzia. Ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, odzwierciedlające stopień dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, jest podwyższone głównie u chorych na SSC i DPM. Czynność skurczowa i rozkurczowa prawej komory jest upośledzona u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, niezależnie od obecności nadciśnienia płucnego.
2. SPECT serca wykazuje zmiany niedokrwienne miokardium u 50% chorych na SLE. Zwapniałe blaszki miażdżycowe w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzono u 24% chorych. W porównaniu z badaniem SPECT elektrokardiograficzny test wysiłkowy charakteryzuje się 68-procentową czułością i stuprocentową swoistością w wykrywaniu niedokrwienia miokardium. Podczas gdy rokowanie 5-letnie u chorych z prawidłowym wynikiem badania SPECT jest dobre, u chorych z zaburzeniami perfuzji miokardium i zwapnieniami w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzono pojawianie się objawów choroby wieńcowej w obserwacji 5-letniej. U chorych z niskim indeksem zwapnień (< 150) ryzyko progresji zmian miażdżycowych do klinicznie i angiograficznie istotnych zaburzeń jest jednak niewielkie.
3. Zaburzenia perfuzji miokardium oraz podwyższenie ciśnienia skurczowego w prawej komorze, obserwowane u dużego odsetka chorych w stabilnym okresie SLE, jest związane z występowaniem podwyższonych poziomów aPL klasy IgG. Zaburzenia mikrokrazenia wieńcowego i płucnego mogą zatem wynikać z mikrozatorowości tętniczej. Najczęściej spotykane zmiany strukturalne w sercu u chorych na SLE – pogrubienie płatków zastawkowych i/lub osierdzia – występują natomiast u chorych z nasilonym ogólnoustrojowym stanem zapalnym, manifestującym się wysokim poziomem CRP oraz niskimi poziomami składowych układu dopełniacza (C3c, C4).
4. Klasyczne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy oraz wskaźniki stanu zapalnego nie mają wpływu na zaawansowanie zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych. Zmiany miażdżycowe obserwowano natomiast u chorych z wysokim mianem aPL klasy IgG.
5. Leczenie chorych na SLE atorwastatyną w dawce 40 mg dziennie jest bezpieczne. Prowadzi do obniżenia poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz triglicerydów, a także zmniejsza nasilenie ogólnoustrojowego procesu zapalnego manifestujące się obniżeniem poziomu CRP. Progresja zmian miażdżycowych w obrębie tętnic wieńcowych, którą obserwowano u chorych nieleczonych, jest zahamowana przez atorwastatynę.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Ważnym czynnikiem prognostycznym u chorych na toczeń rumieniowatym układowy (SLE) jest zajęcie serca spowodowane szybkim rozwojem zmian miażdżycowych oraz zakrzepami i zatorami tętnic wieńcowych. Wprowadzenie steroidoterapii przyczyniło się do znacznego zmniejszenia częstości występowania istotnych hemodynamicznie zmian morfologicznych na wsierdzu, przede wszystkim płatków zastawkowych. Poważnym problemem pozostaje jednak wysokie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, którego podłożem jest miażdżyca. Kortykosteroidy, leki standardowo stosowane u chorych na SLE, powodują – zarówno w sercu zdrowym, jak i w przebiegu tocznia – zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w obrębie serca, przerost mięśnia sercowego oraz przyczyniają się do nasilenia progresji miażdżycy. W niektórych badaniach odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (najczęściej z powodu zawału serca) u chorych na SLE wynosił 40%. W większości przypadków SLE miażdżyca rozwija się bezobjawowo, a zawał serca może być jej pierwszą manifestacją.

Rozwój nowoczesnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych pozwala na szczegółową diagnostykę chorych i wczesną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. Na szczególną uwagę zasługuje badanie echokardiograficzne wraz z tkankową echokardiografią dopplerowską (TDE), scyntygrafia perfuzyjna serca wykonywana metodą tomografii komputerowej emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) oraz badanie uwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium scoring*) metodą wielorzędowej spiralnej tomografii komputerowej (MSCT).

Szybki rozwój zmian miażdżycowych u chorych na SLE, zagrożenie zakrzepowo-zatorowe charakterystyczne dla SLE oraz wynikające z tego wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (z zawałem serca włącznie) stwarzają konieczność ustalenia optymalnego sposobu prewencji i leczenia tej szczególnie zagrożonej grupy chorych.

Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA) działają przeciwmiażdżycowo przez korzystny wpływ na profil lipidowy. Ponadto wykazują działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, mogące mieć szczególnie istotne znaczenie u chorych z chorobami tkanki układowymi łącznej. Dane dotyczące zastosowania tej grupy leków u chorych na SLE są fragmentaryczne i często sprzeczne. Brakuje dużych, prospektywnych badań klinicznych dotyczących leczenia statynami chorych na SLE, podkreśla się jednak konieczność ich przeprowadzenia.

Cele pracy

Cele cyklu monotematycznych publikacji dotyczących zmian w układzie krążenia u chorych na SLE oraz problemu zastosowania statyn w tej populacji obejmowały następującą tematykę:

- 1) ocenę zmian strukturalnych i czynnościowych serca u chorych na SLE za pomocą badania echokardiograficznego z użyciem TDE;

- 2) porównanie zmian strukturalnych i czynnościowych serca w SLE oraz w innych chorobach układowych tkanki łącznej: twardzinie układowej (SSc) i zapaleniu skórno-wielomięśniowym (DPM),
- 3) ocenę przydatności wywiadu chorobowego, badania echokardiograficznego, spoczynkowego i wysiłkowego EKG oraz analizy zwapnień tętnic wieńcowych (MSCT) w wykrywaniu niedokrwienia miokardium u chorych na SLE w porównaniu z wynikami SPECT serca oraz znaczenia rokowniczego tych badań;
- 4) ocenę związku pomiędzy laboratoryjnymi wskaźnikami stanu zapalnego i autoimmunizacji u chorych na SLE a zmianami strukturalnymi i czynnościowymi układu krążenia ocenianymi badaniem echokardiograficznym oraz SPECT serca;
- 5) ocenę wpływu przewlekłego procesu zapalnego i obecności przeciwciał aPL u chorych na SLE na rozwój zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych ocenianych za pomocą MSCT;
- 6) ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności inhibitora reduktazy HMG-CoA – atorwastatyny w hamowaniu progresji miażdżycy u chorych na SLE.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto chorych z rozpoznaniem SLE leczonych w Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. W celach porównawczych wybrane badania wykonano również w grupie chorych z innymi układowymi chorobami tkanki łącznej: SSc oraz DPM, a także u osób zdrowych. Baza danych obejmowała 80 chorych na SLE, 60 chorych na SSc, 15 chorych na DPM oraz 30 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Chorzy byli kwalifikowani do badań w stabilnym okresie choroby, to znaczy nie było konieczności zwiększenia dawki stosowanego leku immunosupresyjnego lub włączenia do leczenia dodatkowego leku w ciągu poprzedzających 3 miesięcy. Wykluczono z badania chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową, objawami niewydolności serca w III lub IV klasie, niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min, ciężką niewydolnością oddechową oraz kobiety w okresie ciąży lub laktacji. Wśród chorych randomizowanych do leczenia atorwastatyną lub placebo kryteria wykluczające z badania stanowiły ponadto stosowanie leków hipolipemizujących w okresie ostatnich 6 miesięcy przed badaniem, choroby wątroby z podwyższeniem wartości aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej $> 1,5$ x norma, miopatie z podwyższeniem wartości CPK > 5 x norma.

Chorzy biorący udział w programie zostali poddani następującym badaniom: wywiad oraz badanie fizykalne, ocena aktywności procesu chorobowego w skali SLE-DAI, badania laboratoryjne, badanie echokardiograficzne przezklatkowe z zastosowaniem TDE, spoczynkowe oraz wysiłkowe badanie EKG, SPECT serca, ocena zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych przy użyciu MSCT.

Chorzy na SLE kwalifikowani do badania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania atorwastatyny byli randomizowani do grupy aktywnie leczonej lub grupy placebo. Chorzy aktywnie leczeni otrzymywali atorwastatynę 40 mg dziennie, w pojedynczej dawce wieczorem. Chorzy z grupy placebo otrzymywali w tym samym czasie substancję pozbawioną działania farmakologicznego, o dobranym do tabletek atorwastatyny kształcie i kolorze. Leczenie prowadzono przez rok. Wszystkie badania omówione powyżej zostały wykonane podczas randomizacji oraz po roku leczenia przez personel medyczny nieświadomy przynależności chorych do poszczególnych grup.

Wyniki i wnioski

1. Badanie echokardiograficzne wraz z TDE pozwala uwidocznic często bezobjawowe zmiany patologiczne w obrębie serca u prawie wszystkich chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej. Podczas gdy nadmierna produkcja kolagenu w SSs skutkuje istotną dysfunkcją rozkurczową lewej komory, ogólnoustrojowy proces zapalny w SLE i DPM prowadzi do patologicznego pogrubienia płatków zastawkowych i/lub osierdzia. Ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, odzwierciedlające stopień dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, jest podwyższone głównie u chorych na SSs i DPM. Czynność skurczowa i rozkurczowa prawej komory jest upośledzona u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej, niezależnie od obecności nadciśnienia płucnego.
2. SPECT serca wykazuje zmiany niedokrwienne miokardium u 50% chorych na SLE. Zwapniałe blaszki miażdżycowe w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzono u 24% chorych. W porównaniu z badaniem SPECT elektrokardiograficzny test wysiłkowy charakteryzuje się 68-procentową czułością i stuprocentową swoistością w wykrywaniu niedokrwienia miokardium. Podczas gdy rokowanie 5-letnie u chorych z prawidłowym wynikiem badania SPECT jest dobre, u chorych z zaburzeniami perfuzji miokardium i zwapnieniami w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzono pojawianie się objawów choroby wieńcowej w obserwacji 5-letniej. U chorych z niskim indeksem zwapnień (< 150) ryzyko progresji zmian miażdżycowych do klinicznie i angiograficznie istotnych zaburzeń jest jednak niskie.
3. Zaburzenia perfuzji miokardium oraz podwyższenie ciśnienia skurczowego w prawej komorze, obserwowane u dużego odsetka chorych w stabilnym okresie SLE, jest związane z występowaniem podwyższonych poziomów aPL klasy IgG. Zaburzenia mikrokrazenia wieńcowego i płucnego mogą zatem wynikać z mikrozatorowości tętniczej. Najczęściej spotykane zmiany strukturalne w sercu u chorych na SLE – pogrubienie płatków zastawkowych i/lub osierdzia – występują natomiast u chorych z nasilonym ogólnoustrojowym stanem zapalnym, manifestującym się wysokim poziomem CRP oraz niskimi poziomami składowych układu dopełniacza (C3c, C4).
4. Klasyczne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy oraz wskaźniki stanu zapalnego nie mają wpływu na zaawansowanie zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych. Zmiany miażdżycowe obserwowano natomiast u chorych z wysokim mianem aPL klasy IgG.
5. Leczenie chorych na SLE atorwastatyną w dawce 40 mg dziennie jest bezpieczne. Prowadzi do obniżenia poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz triglicerydów, a także zmniejsza nasilenie ogólnoustrojowego procesu zapalnego manifestujące się obniżeniem poziomu CRP. Progresja zmian miażdżycowych w obrębie tętnic wieńcowych, którą obserwowano u chorych nieleczonych, jest zahamowana przez atorwastatynę.

SUMMARY

Objectives

Heart involvement consists the important prognostic factor in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It results from accelerated atherosclerosis and thromboemboli formation in coronary arteries. Implementation of corticosteroids decreased the frequency of hemodynamically significant changes in endocardium, mainly on valvular leaflets. The important problem still exists in high risk of cardiovascular episodes, resulted from atherosclerosis. Treatment with corticosteroids, the classic way of SLE patients management, leads to – both in healthy heart and in SLE – increase of adipose tissue volume in the heart, muscle hypertrophy and accelerate arteriosclerosis. The data in the literature gives the evidence, that the percentage of deaths due to cardiovascular complications (mainly to myocardial infarction) in SLE patients reaches 40%. In most of SLE cases atherosclerosis progression is clinically silent, and myocardial infarction may be the first manifestation of the disease.

Implementation of the new non-invasive diagnostic methods enables precise diagnosis of the patients and early assessment of cardiovascular risk. The particular importance may have echocardiography with tissue Doppler echocardiography (TDE), perfusion scintigraphy performed by single photon emission computerized tomography (SPECT) and coronary calcium score assessment by multislice computerized tomography (MSCT).

Accelerated arteriosclerosis in SLE patients, augmented risk of thromboembolic complications characteristic for SLE and the resultant high cardiovascular risk (including myocardial infarction) show the necessity to determine optimal prevention and management of this group of patients.

Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reveals antiatherogenic effect by profitable influence on lipid profile. Moreover, shows anti-inflammatory and immunomodulatory activity, that may be of particular importance in generalized autoimmune diseases. The data concerning implementation of this group of drugs in SLE patients are fragmentary and often contradictory. There are no large, prospective clinical studies aimed at treatment with statins in SLE populations, but the necessity of such investigations is underlined in the literature.

Aims of the study

The aims of the monothematic cycle of publications concerning the changes in cardiovascular system in SLE patients and the problem of treatment with statins in this population included following matters:

- 1) assessment of structural and functional heart changes in SLE patients by echocardiography with TDE;
- 2) comparison of structural and functional heart changes in SLE and in other generalized autoimmune diseases: systemic sclerosis and dermatomyositis;

- 3) assessment of usefulness of medical history, echocardiography, rest and exercise ECG and calcium scoring by MSCT for the detection of ischaemia in SLE patients as compared to the results of perfusion scintigraphy by SPECT and the evaluation of prognostic importance of these examinations;
- 4) assessment of the relationship between laboratory markers of inflammation and autoimmunity in SLE patients with structural and functional changes in cardiovascular system evaluated by echocardiography and SPECT;
- 5) analysis of the influence of chronic inflammation and antiphospholipid antibodies in SLE patients on calcium deposits formation in coronary arteries evaluated by MSCT;
- 6) assessment of safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor - atorvastatin in the inhibition of atherosclerosis progression in SLE patients.

Material and methods

The study was performed in patients treated for systemic SLE in the Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow. For comparative purposes selected examinations were performed also in patients with other generalized autoimmune diseases: systemic sclerosis and dermatomyositis, and in healthy persons. The database included 80 SLE patients, 60 systemic sclerosis patients, 15 dermatomyositis patients and 30 healthy persons from control group. All patients were in stable clinical conditions (no need for immunosuppressive therapy intensification, i.e. current immunosuppressive drug dose increase or introduction of an additional immunosuppressive drug within last 3 months). Patients with known cancer, clinical symptoms of heart failure (NYHA III or IV class), renal failure (creatinine clearance < 30 ml/min), respiratory failure and pregnant or breast-feeding females were excluded from the study. In the group randomized to atorvastatin or placebo treatment, patients taking statins within last 6 months before the study, with alanine or aspartate aminotransferase levels elevated $> 1,5$ x normal values or myopathies with creatine phosphokinase level > 5 x normal values were also excluded.

In the examined patients medical history was taken with the following evaluations: physical examinations, SLE activity assessment due to SLEDAI score, laboratory tests, transthoracic echocardiography with TDE, rest and exercise ECG, perfusion scintigraphy of the heart by SPECT, coronary calcium scoring by MSCT.

Patients qualified for the study concerning the assessment of atorvastatin safety and efficacy were randomized to active-treatment group or placebo group. Active-treated patients have taken atorvastatin 40 mg daily, in the single evening dose. Patients from placebo group have taken in the same time the tablets without pharmacological activity, color- and shaped matched to atorvastatin tablets. Treatment was conducted for one year. All the examinations listed above were performed during the randomization and after one year of treatment by masked medical staff.

Results and conclusions

1. Echocardiography with tissue Doppler imaging reveals often asymptomatic pathologic changes in the heart in almost all of generalized autoimmune diseases patients. While collagen overproduction in systemic sclerosis results in significant diastolic

left ventricle dysfunction, generalized inflammation in systemic lupus erythematosus and dermatopolymyositis leads mainly to pathologic thickening of valvular leaflets and/or pericardium. Pulmonary capillary wedge pressure reflecting left heart dysfunction is elevated predominantly in systemic sclerosis and dermatopolymyositis patients. Right ventricle systolic and diastolic function is disturbed irrespective of the presence of pulmonary hypertension.

2. SPECT reveals myocardial perfusion defects in 50% of SLE patients. Coronary calcified plaques are present in 24% of patients. As compared to SPECT, exercise ECG test is characterized by 68% sensitivity and 100% specificity in the diagnosis of myocardial ischaemia. While 5-years prognosis of patients with negative SPECT is good, in patients with myocardial perfusion defects and coronary calcifications clinical symptoms may appear. However, in patients with low calcium score (<150) the short-term risk of atherosclerosis progression to clinically and angiographically significant coronary stenosis is low.
3. Perfusion defects in the myocardium and right ventricle systolic pressure elevation observed in a high proportion of stable SLE patients are associated with increased levels of IgG class antiphospholipid antibodies. This may suggest, that coronary and pulmonary circulation abnormalities may, at least at part, be explained by microthrombosis in small coronary and pulmonary arteries. On the other hand, the most common abnormality of SLE – valvular and pericardial thickening – was mainly related to the laboratory markers of ongoing autoimmune inflammation (high CRP level and low C3c and C4 levels) pointing to its possible pathogenic role in these commonly observed pathologic changes.
4. Conventional risk factors for coronary artery disease as well as markers of an ongoing inflammation (CRP, C3c, C4) do not show any association with perfusion defects and/or coronary artery calcifications in SLE patients. On the contrary, calcified atherosclerotic plaques and myocardial perfusion defects are seen mainly in patients positive for the antiphospholipid antibodies of the IgG class.
5. Treatment of SLE patients with atorvastatin 40 mg daily is safe and leads to the decrease of serum lipids level and inhibits an ongoing inflammation manifested by the decrease of CRP level. Moreover, the progression of atherosclerosis observed in non-treated patients is restrained by atorvastatin.

PIŚMIENNICTWO

1. Klemperer P.: The concept of connective-tissue diseases. *Circulation* 1962; 25: 869–871.
2. Filipowicz-Sosnowska A., Zimmermann-Górska I., Musiał J., Skrzypczak J., Sierakowski S. et al.: Choroby układowe tkanki łącznej. W: Szczeklik A. (red.): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2010; 1694–1756.
3. Chwalińska-Sadowska H., Olesińska M.: Toczeń rumieniowaty układowy. *Medycyna po Dyplomie*, wyd. specj. luty 2004, 28-35.
4. Gladman D., Urowitz M.: Systemic lupus erythematosus. Clinical features. In: Klippel J., Dippe P.: *Rheumatology*. 2nd edition. Mosby, 2000.
5. Smolen J., Weisman M.: Connective tissue disorders. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. (eds): *Rheumatology*. Mosby Elsevier, Philadelphia 2008: 1205–1485.
6. Smith E.L., Shmerling R.H.: The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586–595.
7. Urowitz M., Bookman A., Koehler B., Gordon D., Smythe H., Ogryzlo M.: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1976; 60: 221–225.
8. Roberts W.C., High S.T.: The heart in systemic lupus erythematosus. *Curr. Probl. Cardiol.* 1999; 24: 16–41.
9. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J.: Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1259–1264.
10. Manger K., Manger B., Repp R.: Definition of risk factors for death, end stage renal disease and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with SLE. *Ann. Rheum., Dis.* 2002; 61: 1065–1070.
11. Manzi S., Meihlan E.N., Rairie J.E., Conte C.G., Medsger T.A. Jr, Jansen-McWilliams L., D'Agostino R.B., Kuller L.H.: Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with SLE: comparison with the Framingham study. *Am J. Epidemiol.* 1997; 145: 408–415.
12. Płazak W., Tracz W., Podolec P.: Tkankowa echokardiografia dopplerowska. W: Podolec P. (red.): *Echokardiografia praktyczna*, tom I. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004: 167–178.
13. Płazak W., Podolec P., Gackowski A.: Ocena czynności prawej komory w badaniu echokardiograficznym. W: Tracz W. (red.): *Echokardiografia praktyczna*, tom II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005: 81–88.
14. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A. et al.: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1527–1533.
15. Sznajd J.: Zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego i zmiany w układzie krzepnięcia u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Rozprawa doktorska. Collegium Medicum UJ, Kraków 2005.
16. Schillaci O., Lagana B., Danieli R., Gentile R., Tubani L., Baratta L., Scopinaro F.: Technetium-99m sestamibi SPECT detects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with SLE. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26: 713–717.
17. Vanzetto G., Ormezzano O., Fagret D., Comet M., Denis B., Machecourt J.: Long term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999; 100: 1521–1527.
18. Chang S.M., Nabi F., Xu J., Peterson L.E., Achari A., Pratt C.M., Mahmarian J.J.: The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1872–1882.

19. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W., Bild D.E., Burke G.L., Guerci A.D., Greenland P.: Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010; 303: 1610–1616.
20. Uebleis C., Becker A., Griesshammer I. et al.: Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring – long-term follow-up. *Radiology* 2009; 252: 682–690.
21. Sosnowski M., Pysz P., Gola A., Szymański L., Tendera M.: Coronary artery visualization using a 64-row multi-slice computed tomography in unselected patients with definite or suspected coronary artery disease: a comparison with invasive coronary angiography. *Cardiol. J.* 2009; 16: 413–417.
22. Sosnowski M., Pysz P., Szymański L., Gola A., Tendera M.: Negative calcium score and the presence of obstructive coronary lesions in patients with intermediate CAD probability. *Int. J. Cardiol.* 2011; 148: e16–e18.
23. Kępka C., Opolski M.P., Juraszyński Z., Kruk M., Pręgowski J., Pracon R., Dyk W., Demkow M., Witkowski A., Rużyłło W.: Computed tomography to predict surgical revascularization of a left anterior descending artery occlusion incompletely visualized by conventional angiography. *J. Thorac. Imaging* 2011; Jul 26 [Publikacja w wersji elektronicznej].
24. Kępka C., Opolski M.P., Juraszyński Z., Pręgowski J., Kruk M., Rużyłło W.: Computed tomography angiography for visualization of distal coronary arteries and selection for surgical revascularisation in a patient with acute myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 1154–1157.
25. Szymański F.M., Grabowski M., Bakon L., Filipiak K.J., Pacho R., Opolski G., Rudowski R.: Diagnostic value of multislice computed tomography reconstructions in the assessment of the patient with the marginal branch occlusion. *Clin. Cardiol.* 2007; 30: 255–256.
26. Namazi M.R.: Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp. Dermatol.* 2004; 13: 337–339.
27. Chyrchel M., Dudek D., Rzeszutko L., Dziewierz A., Chyrchel B., Rakowski T., Dubiel J.S.: Effects of short-term antiinflammatory therapy on endothelial function in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2011; 12: 2–9.
28. Dudek D., Heba G., Legutko J., Chyrchel M., Rakowski T., Kałuża G.L., Dubiel J.S.: Effect of early statin and selective cyclooxygenase-2 inhibitor therapy on C-reactive protein level after percutaneous coronary angioplasty in unstable angina. *EuroIntervention* 2005; 1: 315–320.
29. Chyrchel M., Dudek D., Bartuś S., Legutko J., Heba G., Dubiel J.S.: High-dose statin and COX-2 inhibitor therapy rapidly decreases C-reactive protein level in patients with unstable angina. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 213–221.
30. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R., Hampson R., Scherbakov O., Ford I., Capell H.A., Sattar N.: Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 2015–2021.
31. Lawman S., Mauri C., Jury E.C., Cook H.T., Ehrenstein M.R.: Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in New Zealand black/white F1 mice. *J. Immunol.* 2004; 173: 7641–7646.
32. Abud-Mendoza C., de la Fuente H., Cuevas-Orta E., Baranda L., Cruz-Rizo J., Gonzales-Amaro R.: Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003; 12: 607–611.
33. Achenbach S., Ropers D., Pohle K., Leber A., Thilo C., Knez A., Menendez T., Maeffert R., Kusus M., Regenfus M., Bickel A., Haberl R., Steinbeck G., Moshage W., Daniel W.G.: Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077–1082.
34. Hanson J., Bossingham D.: Lupus-like syndrome associated with simvastatin. *Lancet* 1998; 352: 1070.
35. Noel B., Cerottini J.P., Panizzon R.G.: Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Am. J. Med.* 2001; 110: 670–671.

36. Bruce I.N.: Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2005; 19: 823–838.
37. Wierzbicki A.S.: Lipid-lowering drugs in lupus: an unexplored therapeutic intervention. *Lupus* 2001; 10: 233–236.
38. Permarheum SLEDAI Calculator: www.permarheum.org/SLEDAI.html.
39. Swadzba J., de Clerck L.S., Stevens W.J., Bridts C.H., van Cotthem K.A., Musial J., Jankowski M., Szczeklik A.: Anticardiolipin antibodies, anti- β 2-glycoprotein I, antiprotease antibodies and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1710–1715.
40. Pengo V., Tripodi A., Reber G., Rand J.H., Ortel T.L., Galli M., De Groot P.G.: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 1737–1740.
41. Dąbrowski A.: Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. W: Szczeklik A. (red.): *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2010: 93–97.
42. Berman D., Kiat H., Friedman J. et al.: Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1455–1464.
43. Agatson A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr, Detrano R.: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 827–832.
44. Kostis J.B., Seibold J.R., Turkevich D. et al.: Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am. J. Med.* 1988; 84: 1007–1017.
45. Wynn J., Fineberg N., Matzer L. et al.: Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features. *Am. Heart J.* 1985; 110: 123–127.
46. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Diseases of Connective Tissue, Systemic Sclerosis. In: Braun-Falco (eds): *Dermatology*. Springer-Verlag, Berlin 2000: 789.
47. Plazak W., Zabinska-Plazak E., Wojas-Pelc A. et al.: Heart structure and function in systemic sclerosis. *Eur. J. Dermatol.* 2002; 12: 257–262.
48. Poanta L., Dadu R., Tiboc C. et al.: Systolic and diastolic function in patients with systemic sclerosis. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20: 378–382.
49. Gaal J., Hegedus I., Devenyi K. et al.: Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54: 856–858.
50. Gustafsson R., Mannting F., Kazzam E. et al.: Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989; 2: 475–479.
51. Hegedus I., Czirkaj L.: Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 1995; 14: 161–164.
52. Ferri C., Emdin M., Giuggioli D. et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br. J. Rheumatol.* 1997; 36: 669–676.
53. Gurtner C., Werner R.J., Winten G. et al. Early diagnosis of cardiac involvement systemic sclerosis by 123I-MIBG neurotransmitter scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 1998, 19: 849–857.
54. Stollerman G.H.: Progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). In: Braunwald E. (red.): *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992: 1737.
55. Garcia-Fernandez M.A., Azevedo J., Moreno M. et al. Regional diastolic function in ischemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 496–505.
56. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W. et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 76–84.
57. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al.: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 260–269.

58. Aurigemma P.: Diastolic heart failure – a common and lethal condition by any name. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 308–310. 513
59. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306.
60. Kowal-Bielecka O., Avouac J., Pittrow D., Huscher D., Behrens F. et al.: Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS group. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 105–115.
61. Sitbon O., Brenot F., Denjean A. et al.: Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: a dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 384–389.
62. Ferri C., Giuggioli D., Sebastiani M. et al.: Heart involvement in systemic sclerosis. *Lupus* 2005; 14: 702–707.
63. Henein M.Y., Cailles J., O’Sullivan C. et al.: Abnormal ventricular long-axis function in systemic sclerosis. *Chest* 1995; 108: 1533–1540.
64. Schattke S., Knebel F., Grohmann A. et al.: Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler tissue and speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc. Ultrasound* 2010; 8: 3.
65. Matias C., Isla L.P., Vasconceleos M. et al.: Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J. Cardiovasc. Med.* 2009; 10: 129–134.
66. Vonk Noordegraaf A., Naeije R.: Right ventricle function in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Rheumatology Oxford* 2008; 47 (supl. 5): 42–43.
67. Nanas S., Nanas J., Papazachou O. et al.: Resting lung function and hemodynamic parameters as predictors of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2003; 123: 1386–1393.
68. Kovacs G., Maier R., Aberer E. et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 881–886.
69. Weber K.T., Brilla C.G.: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
70. Weber K.T., Sun Y., Tyagi S.C. et al.: Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1994; 26: 279–292.
71. Weber K.T.: Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96: 4065–4082.
72. Sun Y., Zhang J.Q., Zhang J. et al. Angiotensin II, transforming growth factor β 1 and repair in the infarcted heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1998; 30: 1559–1569.
73. Brilla C.G., Janicki J.S., Weber K.T.: Cardioreperative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1771–1779.
74. Targoff I.: Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2002; 28: 859–890.
75. Naarendorp M., Kerr L.D., Khan A.S., Ornstein M.H.: Dramatic improvement of left ventricular function after cytotoxic therapy in lupus patients with acute cardiomyopathy: report of 6 cases. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 2257–2260.
76. Sherer Y., Levy Y., Shoenfeld Y.: Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 1999; 18: 238–240.
77. Kowal-Bielecka O., Landewe R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I. et al.: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 620–628.
78. Kuller L.H., Shemanski L., Psaty B.M., Borhani N.O., Gardin J., Haan M.N. et al.: Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 92: 720–726.
79. Froelicher V. F., Myers J.: Exercise and the heart. 3rd edition, W.B. Saunders, Philadelphia 1999.
80. Czuszyńska Z., Romanowicz G.: Myocardial perfusion in women with systemic lupus

- erythematosus and no symptoms of coronary artery disease. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 2004; 7: 171–174.
81. Wackers F.J., Soufer R., Zaret B.: Nuclear cardiology. In: Braunwald E., Zipes D., Libby P. (eds): *Heart disease*. 6th edition, W.B. Saunders, Philadelphia 2001: 288.
 82. Heller G.V., Herman S.D., Travin M.I., Baron J.I., Santos-Ocampo C., McClellan J.R.: Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestemibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1202–1208.
 83. Sella E.M., Sato E.I., Barbieri A.: Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3169–3175.
 84. Lin C.C., Ding H.J., Chen Y.W. et al.: Usefulness of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in detection of cardiovascular involvement in patients with systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2003; 92: 157–161.
 85. Lin J.J., Hsu H.B., Sun S.S. et al.: Single Photon Emission Computed Tomography of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with systemic lupus erythematosus – a preliminary report. *Jpn Heart J.* 2003; 44: 83–89.
 86. Hachamovitch R., Berman D.S., Shaw L.J. et al.: Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 190.
 87. Yiu K.H., Wang S., Mok M.Y. et al.: Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 2212–2217.
 88. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al.: Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1860–1870.
 89. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al.: Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1336–1345.
 90. Raggi P., Shaw L.J., Berman D.S., Callister T.Q.: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1663–1669.
 91. Bruce I.N.: “Not only... but also”: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1492–1502.
 92. Zavaleta N.E., Montes R.M., Soto M.E., Vanzzini N.A., Amigo M.C.: Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic follow up study. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 2402–2407.
 93. Pons-Estel G.J., Gonzales L.A., Zhang J. et al.: Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multicenter US cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 817–822.
 94. Wiik A.S., Fritzler M.J.: Laboratory tests in rheumatic disorders. In: Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. (eds): *Rheumatology*. Mosby Elsevier Philadelphia, 2008: 219–232.
 95. Farzaneh-Far A., Roman M.J., Lockshin M.D. et al.: Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3918–3925.
 96. Amigo M.C.: The heart and APS. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2007; 32: 178–183.
 97. Gabrielli F., Alcini E., Prima M.A., Lucifero A., Masala C.: Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. *Acta Cardiol.* 1996; 51: 425–439.
 98. Cefle A., Inanc M., Sayarlioglu M., Kamali S., Gul A., Ocal L., Aral O., Konice M.: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol. Int.* 2011; 31: 183–189 [Publikacja w wersji elektronicznej].
 99. Hasegawa E.M., Caleiro M.T., Fuller R., Carvalho J.F.: The frequency of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Lupus* 2009; 18: 618–621.

100. Petri M.: The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb. Res.* 2004; 114: 593–595.
101. Roitt I.: Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I. (eds): *Immunology*. Mosby Elsevier, London 2006: 375.
102. Glueck C.J., Lang J.E., Tracy T. et al.: Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1490–1494.
103. Le Tonqueze M., Salozhin K., Dueymes M. et al.: Role of β 2-glycoprotein I in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. *Lupus* 1995; 4: 179–186.
104. Kabakov A.E., Tertov V.V., Saenko V.A. et al.: The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992; 62: 214–220.
105. Grainer D.J., Bethell H.W.: High titers of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 110–114.
106. Roldan C.A.: Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2008; 94: 1089–1101.
107. Folsom A.R., Aleksic N., Catellier D., Juneja H.S., Wu K.K.: C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am. Heart J.* 2002; 144: 233–238.
108. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
109. Kao A.H., Sabatine J.M., Manzi S.: Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Cul. Opin. Rheum.* 2003; 15: 519–527.
110. Tomita M., Dragoman M., Worcester H., Conran P., Santoro T.J.: Proinflammatory cytokine genes are constitutively overexpressed in the heart in experimental systemic lupus erythematosus: a brief communication. *Exp. Biol. Med.* 2004; 229: 971–976.
111. Silbiger J.J.: The cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome and their echocardiographic recognition. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 1100–1108.
112. Haas C.: Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2004; 188: 985–97.
113. Giron-Gonzales J.A., Garcia del Rio E., Rodriguez C., Rodriguez-Martorell J., Serrano A.: Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1560–1567.
114. Wahl D.G., Bounameaux H., de Moerloose P., Sarasin F.P.: Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2042–2048.
115. Giri S., Parke A.L., Waters D.D.: Controlling cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *J. Musculoskel. Med.* 1998; 15: 42–52.
116. Urowitz M.B., Gladman D.D.: How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 238–244.
117. Samon J.E., Roman M.J.: Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 341–344.
118. Noel B.: Risks and benefits of statins in lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 107–108.
119. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al.: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
120. Taylor A.J., Kent S.M., Flaherty P.J. et al.: ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.

121. Masumoto A., Hirooka Y., Hironaga K. et al.: Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1291–1294.
122. Ridker P.M., Cannon C., Morrow D., Rifai N., Rose L., McCabe C., Pfeffer M., Braunwald E.: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
123. Long B.R., Leya F.: The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2008; 22: 79–94.
124. Alexanderson E., Gomez-Leon A., Vargas A., Romero J.L., Sierra Fernandez C., Rodriguez Valero M., Garcia Rojas L., Meave A., Amigo M.C.: Myocardial ischaemia in patients with primary APS: a ^{13}N -ammonia PET assessment. *Rheumatology* 2008; 47: 894–896.
125. Bannwarth B., Miremont G., Papapietro P.M.: Lupuslike syndrome associated with simvastatin. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 1093.
126. Srivastana M., Rencic A., Diglio G. et al.: Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 45–49.
127. Noel B.: Statins and lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43: 397–398.
128. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F.: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Med.* 2000; 6: 1399–1400.

Oświadczenia współautorów

dr med. Grzegorz Kopec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań ultrasonograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez **dr Wojciecha Płazaka** jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Grzegorz Kopec
(podpis wnioskodawcy)

Dr n. med. Lidia Ambrosia-Papp
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
2754613 360703295

Kraków, dnia 01.10.2020

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań echokardiograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez **dr Wojciecha Płazaka** jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Lidia Ambrosia-Papp
(podpis wnioskodawcy)

dr n. med. Paweł Rubiś
31-315 Kraków, ul. Radzikowskiego 65a/26
tel. 012-635-92-55
1302109 980629798

Kraków, dnia 01/10/2010

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Badania echodopplerowe

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez **dr Wojciecha Płazaka** jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

(podpis wnioskodawcy)

Hanna Dziedzic
LEKARZ MEDYCYNY
2401906

Kraków, dnia 01.10.2010

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

badania echodopplerowe

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez **dr Wojciecha Płazaka** jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

(podpis wnioskodawcy)

DR NIKOŁA KUBIŚKA-GUDINOWA
 SPECJALISTA MEDYCYNY WSPÓŁCZESNYCH
 PATOLOGII
 Katedra Chorób Serca i Nacz. Obr. Ciepł.
 Instytut Kardiologii, ul. 100-lecia 200/1
 31-111 Kraków

Kraków, dnia 01.10.2010

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań' echokardiograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.



(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 1.10.10

Dr hab. n. med. Magdalena Kostruch
 (tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań' echokardiograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.



(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 01.10.2010

Dr hab. med. Małgorzata Olszowska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań ultrasonograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

M. Olszowska
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 1.10.2010

Prof. dr hab. med. Jacek Musiał
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Jacek Musiał
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 4.10.2010

Prof. dr hab. med. Piotr Podolec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

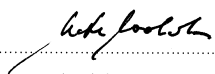
Jako współautor pracy pt.

„Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 16.06.2011

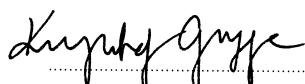
dr med. Krzysztof Gryga
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus patients: the methods of detection and clinical relevance” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań laboratoryjnych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 16.06.2011

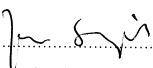
Dr med. Jan Sznałd
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus patients: the methods of detection and clinical relevance” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań scyntygraficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 16.06.2011


dr hab. med. Mieczysław Pasowicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus patients: the methods of detection and clinical relevance” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań calcium-scoring

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


dr hab. med. MIECZYSŁAW PASOWICZ
specjalista chorób wewnętrznych
radiodiagnostyk kardiolog
Nr 856092001
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 16.06.2011

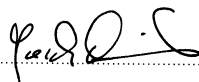
prof. dr hab. med. Jacek Musiał
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus patients: the methods of detection and clinical relevance” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.



(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 16.06.2011

prof. dr hab. Piotr Półożek
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus patients: the methods of detection and clinical relevance” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.



(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 30. 03. 2011

dr med. Krzysztof Gryga
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań laboratoryjnych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jej/jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Krzysztof Gryga
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 30. 03. 2011

dr n. med. Mariusz Milewski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań immunologicznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jej/jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

M. Milewski
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 30.03.2011.

Lek. med. Mateusz Podolec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Wykonane badania laboratoryjne

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jej/jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Mateusz Podolec

lekarz medycyny

2503833

(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 30.03.11

Dr hab. med. Magdalena Kostkiewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonane badania nadciężotopazochi

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jej/jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Dr hab. med. Magdalena Kostkiewicz
specjalista chorób wewnętrznych - kardiolog
31-106 Kraków ul. Ałtarskiego 4/7
3764628

Magdalena Kostkiewicz

(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 30.03.2011

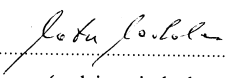
prof. dr hab. med. Piotr Podolec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jej/jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 12.04.2011 r.

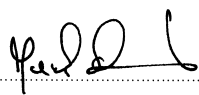
Prof. dr hab. med. Jacek Musiał
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jej/jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia... 15.07.2011

dr hab. med. Mieczysław Pasowicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza efektów leczenia calcium scores

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

dr hab. med. MIECZYSLAW PASOWICZ
specjalista chorób wewnętrznych - kardiolog
radiofizyk, kardiolog
Nr 8560824, Iden 126142526

(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia... 15.07.2011

dr hab. med. Magdalena Kostkiewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań syntetycznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Dr hab. med. Magdalena Kostkiewicz
specjalista chorób wewnętrznych - kardiolog
31-106 Kraków, ul. Morawskiego 4/7
3764628 RR 89C612782

Magdalena Kostkiewicz

(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 13.07.2011

dr med. Jakub Podolec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań laboratoryjnych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

DR. MED. JAKUB PODOLEC
30-084 Kraków, ul. Słowackiego 7/48
012/638701
980630800
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 19.09.2011

dr n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań echokardiograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Lidia Tomkiewicz-Pająk
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 26.09.2011

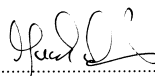
prof. dr hab. med. Jacek Musiał
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań, poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.



(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 18.09.2011

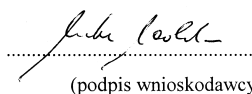
prof. dr hab. med. Piotr Podolec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

interpretacja wyników badań, poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.



(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 26.08.2011

dr med. Krzysztof Gryga
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

preparowanie badań i opracowań

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Krzysztof Gryga
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 21.08.2011

dr med. Hanna Dziedzic
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Analiza danych i opracowania

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Hanna Dziedzic
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 19.09.2011

dr n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań echokardiograficznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Lidia Tomkiewicz-Pająk
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 19.09.2011

dr n. med. Małgorzata Koniecznyńska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie badań CT - calcium scoring

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.

Małgorzata Koniecznyńska
(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 19.09.2011


prof. dr hab. med. Piotr Podolec
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

interpretacja wyników badań, poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)

Kraków, dnia 26.09.2011

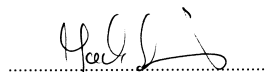
prof. dr hab. med. Jacek Musiał
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

analiza wyników badań, poprawa tekstu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na uznanie, iż w/w praca przedłożona przez dr n. med. Wojciecha Płazaka jako część rozprawy habilitacyjnej stanowi jego indywidualny wkład w rozwój medycyny.


(podpis wnioskodawcy)